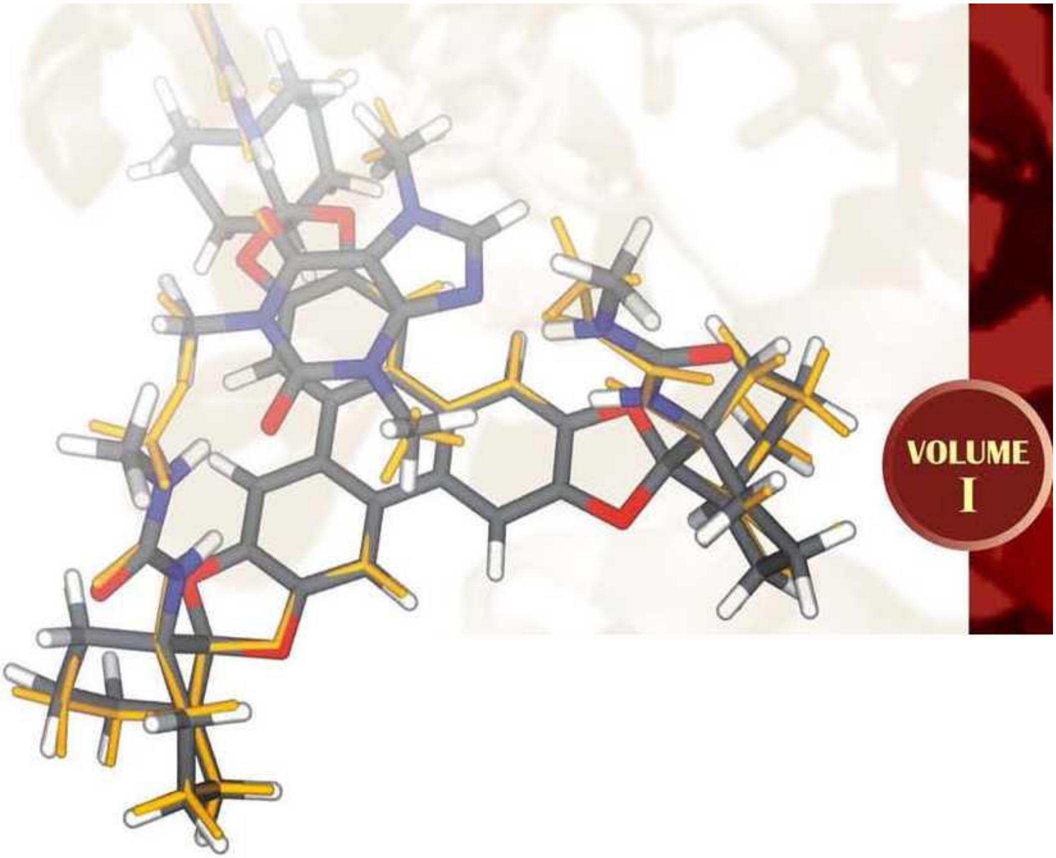
ELSEVIER

MANUAL DE

MEDICINAL CHIMIE



V. Alagarsamy

MANUAL DE
CHIMIE MEDICINALĂ

Volumul I

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

MANUAL DE
CHIMIE MEDICINALĂ

Volumul I

V. Alagarsamy
M Pharm, PhD, FIC, DOMH
Profesor și Director
MNR College of Pharmacy, Sangareddy
Gr. Hyderabad

ELSEVIER
O diviziune a
Reed Elsevier India Private Limited

Manual de chimie medicinală, volumul I
Alagarsamy

ELSEVIER
O diviziune a
Reed Elsevier India Private Limited

Mosby, Saunders, Churchill Livingstone, Butterworth Heinemann și Hanley și Belfus sunt amprentele științei sănătății ale lui Elsevier.

ISBN: 978-81-312-2189-1

Cunoștințele medicale sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi informații devin disponibile, devin necesare schimbări în tratament, proceduri, echipamente și utilizarea medicamentelor. Autorii, editorii, colaboratorii și editorul au avut grijă, în măsura în care a fost posibil, să se asigure că informațiile date în acest text sunt corecte și actualizate. Cu toate acestea, cititorii sunt sfătuiți să confirme că informațiile, în special în ceea ce privește doza/utilizarea medicamentului, respectă legislația și standardele de practică în vigoare. ***Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere înainte de a elibera rețete pentru orice produs menționat în publicație.***

Publicat de Elsevier, o divizie a Reed Elsevier India Private Limited

Sediul social: Poarta nr. 3, clădirea nr. A-1, zona industrială 2, Kalkaji, New Delhi-110019
Biroul corporativ: etajul 14, clădirea nr. 10B, DLF Cyber City, faza II, Gurgaon-122002, Haryana, India

Redactor de punere în funcțiune: Nimisha Goswami
Editor de dezvoltare: Subodh K. Chauhan
Manager operațiuni de publicare: Sunil Kumar
Manager Productie: NC Pant

Tipărit de Televijay Technologies (P) Ltd., Chennai.

Tipărit și legat la Rajkamal Electric Press, Kundli, Haryana.

Prefaţă

Chimia medicinală a apărut ca un domeniu de specialitate datorită dezvoltării chimiei și biologiei, de aceea este considerată o știință extrem de interdisciplinară care combină o mare varietate de subiecte precum chimia organică, farmacologia, biochimia, toxicologia, farmacognozia, biologia moleculară, genomica, proteomica , chimia computaţională și chimia fizică și statistica. Acum, creșterea chimiei medicinale a atins o etapă în care sinteza ghidată de activitate a compușilor este posibilă, mai degrabă decât screeningul compușilor sintetizaţi pentru diferite activităţi biologice. Acest domeniu pătrunde, de asemenea, în domeniile terapiei genice și a receptorilor virtuali de medicamente bazaţi pe biochimie, cu ajutorul tehnicilor de modelare moleculară asistată de computer.

Această carte este un rezultat al viziunii mele de a descoperi cea mai bună carte de chimie medicinală, care se ocupă de descrierea concisă a bolilor, clasificarea clară a medicamentelor cu structurile lor chimice, sinteza fiecărui medicament cu diferite căi, modul de acţiune, metabolism, proprietăţi fizice și farmacologice împreună cu utilizările lor terapeutice, tehnica de testare, doza, formele oficiale de dozare și relaţia studiilor AR – activitate (SAR). Cuprinderea întregii trăsături ale chimiei medicinale, prima de acest gen, este caracteristica unică a acestei cărţi. Facilitează studenţii să înţeleagă subiectul mai ușor și mai interesant.

În timpul scrierii acestei cărţi, am simţit că cartea va aduce o reorientare în procesul de predare și învăţare a chimiei medicinale. Comunitatea academică din India se confruntă cu deficitul de cărţi care să le satisfacă nevoile. Numeroase cărţi ale scriitorilor străini tratează bine despre aspectele de bază și farmacologice legate de chimia medicinală, dar lipsesc două cerinţe majore, adică sinteza și clasificarea clară a medicamentelor utilizate. Unii autori indieni au umplut această lacună într-o anumită măsură prin includerea sintezei, dar nu au reușit să ofere o clasificare clară a medicamentelor cu structura lor chimică.

Pentru aceasta, conţinutul acestei cărţi a fost adaptat cu atenţie pentru a satisface nevoile academicienilor aparţinând tuturor universităților indiene, farmaciștilor , farmaciștilor clinici și industriali prin încorporarea legăturilor lipsă dintre chimia organică sintetică generală și chimia medicinală.

Acest *manual de chimie medicinală* este prezentat în două volume. Volumul I este format din șase secțiuni. Prima secţiune este dedicată proprietăților fizico-chimice și relaţia acestora cu activitățile biologice, iar a doua secţiune oferă cadrul de proiectare a medicamentelor, care împreună formează aspectele de bază ale chimiei medicale. Secţiunile rămase, de la III la VI, tratează aspectele chimice, farmacologice, biochimice și toxicologice ale compușilor organici medicinali utilizaţi în diferite boli asociate cu diferite sisteme ale corpului uman, cum ar fi SNC, ANS, CVS și sistemul urinar.

Sperăm că acest volum special va fi o sursă bună de informare și referință nu numai pentru studenții absolvenți și postuniversitari, ci și pentru cercetătorii de bază și aplicați în acest domeniu. Mai mult, va fi, de asemenea, de interes pentru o gamă largă de oameni de știință, inclusiv chimiști organici, biochimiști, farmacologi și clinicieni, care sunt interesaţi de cercetarea medicamentelor. Salut sugestiile și criticile constructive din toate colţurile comunităţii ştiinţifice.

V. Alagarsamy

Mulțumiri

Doresc să le consemnez sincere mulțumiri tuturor celor care au făcut posibilă această carte, în special profesorilor mei iubiți de la primul standard până la ghidurile de programe de doctorat, dr. Rajani Giridhar și dr. MR Yadav.

Sunt extrem de recunoscător Dr. B. Suresh și Dr. RK Goyal pentru că m-au inspirat și m-au inițiat să scriu cartea.

Sunt recunoscător lui Shri MN Raju, președinte, și domnului Ravi Varma, director, MNR Educational Trust, Hyderabad, pentru că au oferit constant încurajare și sprijin moral pentru atingerea acestui obiectiv.

Îmi exprim sincera apreciere studenților mei, Dr V. Raja Solomon (cercetător postdoctoral, Universitatea Laurențiană, Canada), domnului JC Hanish Singh, domnului P. Parthiban, domnului S. Thiru Senthil Murugan și doamna J. Rajeshwari, pentru că m-au ajutat să scriu această carte. De asemenea, le mulțumesc colegilor mei, în special, domnului S. Satheesh Kumar, domnului B. Subba Rao, domnului R. Chandrasekar și domnului M. Shahul Hameedh, pentru sprijinul neobosit acordat în realizarea acestei cărți.

Interacțiunea prietenoasă pe care am experimentat-o cu echipa Elsevier, doamna Ritu Sharma, doamna Nimisha Goswami, domnul Subodh K. Chauhan și managerul de proiect Televijay Technologies, doamna Usha K. Nair, a oferit o mulțime de energie pentru a elimina oboseala în timpul pregătirii acestei cărți. Dacă autorul obține o echipă de publicații atât de cooperativă și energică, publicarea oricărui număr de cărți nu va fi o sarcină dificilă. Le mulțumesc din toată inima pentru că m-au ajutat să ating această țintă și le rog să-și continue serviciul către comunitatea de autori cu aceeași intensitate.

Stimularea pe care am primit-o de la tatăl, mama, sora, frații și soția mea pentru a atinge această țintă este mai mult decât analiptice, iar răbdarea și cooperarea acordate de copiii mei, Aish și Abhi, m-au făcut să mă gândesc la

obiectiv fără nicio diversiune. Pentru a-mi exprima recunoștința, mă rog Atotputernicul să-mi binecuvânteze copiii cu profesori ca cei pe care i-am primit în viața mea, astfel încât și ei să fie inspirați de profesorii lor și să se dedice domeniului chimiei medicinale și, la rândul lor, să servească omenirii suferinde.

V. Alagarsamy

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Cuprins

Conținutul Chimiei Medicinale, Volumul II

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Introducere în Medicina Chimie

Chimia medicinală este o disciplină la intersecția chimiei și farmacologiei care implică identificarea, sinteza și dezvoltarea de noi entități chimice care sunt adecvate pentru uz medical sau farmaceutic. Chimia medicinală este o știință interdisciplinară care combină o varietate de subiecte precum chimia organică, fitochimia, farmacologia, toxicologia, biologia moleculară, biochimia , chimia computațională, chimia fizică și statistica. De asemenea, include studiul - medicamentelor existente, proprietățile lor farmacologice, efectele toxice și relațiile lor cantitative structură-activitate (QSAR).

Majoritatea compușilor medicinali care sunt utilizați ca medicamente sunt produse naturale și compuși organici sintetici. Cu toate acestea, compușii care conțin metale se dovedesc a fi utili ca medicamente. De exemplu, serii de cisplatină de complecși care conțin platină sunt utilizate ca agenți anticancer. Acești compuși sunt cunoscuți ca medicamente pe bază de metale.

PROCESELE DE DEscoperire a drogurilor

Descoperire

Pasul inițial al descoperirii medicamentelor implică identificarea de noi compuși activi, adesea numiți „hits sau leads”, care sunt găsiți prin screeningul multor compuși din surse sintetice sau naturale, cum ar fi plante, animale sau microorganisme, pentru proprietățile lor biologice vizate. Cel mai adesea, hit-urile provin din surse sintetice, cum ar fi colecțiile de compuși istorici și chimia combinatorie.

Optimizare

Al doilea pas în descoperirea medicamentului implică alte modificări chimice pe baza relației de activitate a structurii (SAR) pentru a îmbunătăți proprietățile biologice și fizico-chimice ale unei anumite biblioteci de compuși candidati.

Modificările chimice pot îmbunătăți proprietatea de legare și interacțiunea (farmacofori) compușilor candidaţi la medicament, afinitățile și farmacocinetica acestora sau, într-adevăr, reactivitatea și stabilitatea lor în timpul degradării lor metabolice. Printre metodele care au contribuit la predicția metabolică cantitativă, un exemplu recent este calculatorul raportului de apariție a produsului substrat (SPORCalc).

Farmacoforii identificați joacă un rol important în găsirea compușilor de plumb, care prezintă cea mai mare potență, cea mai bună farmacocinetică și cea mai mică toxicitate. Instrumentele de modelare moleculară QSAR, cum ar fi analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA) și analiza comparativă a indicelui de similaritate moleculară (CoMSIA), care conduce la date tabulate și la ecuații de ordinul întâi și al doilea. Dintre teoriile legate de acestea, cea mai relevantă fiind analiza lui Hansch care implică parametrii electronici Hammett, parametrii sterici și parametrii LogP (lipofilia).

Dezvoltare

Etapa finală implică redarea compușilor de plumb care sunt adecvați pentru utilizare în studiile clinice după optimizarea lor farmacodinamică cu succes în studiile clinice, optimizarea rutei sintetice pentru producția în vrac și prepararea unei formulări adecvate de medicament.

DECOPERIREA ȘI PROIECTAREA DROGURILOR – O SCHIZĂ ISTORICĂ

Cu mulți ani în urmă, popoarele foloseau o gamă largă de produse naturale în scop medicinal. Aceste produse obținute din animale, legume și surse minerale au fost uneori foarte eficiente. Dar, multe dintre produse s-au dovedit a fi toxice și este interesant de notat că grecii au folosit același cuvânt pharmakon atât pentru otrăvuri, cât și pentru medicamente. Literaturile despre remediile antice nu au fost disponibile pentru utilizare până la inventarea tiparului în secolul al XV-lea.

În secolul al XIX-lea, procedurile de extracție și entitățile izolate pure (adică forma pură de substanțe, cum ar fi alcaloizii, carbohidrații etc.) au fost raportate că există. Unii dintre compușii izolați s-au dovedit a fi satisfăcători ca agenți terapeutici. Majoritatea plantelor sau a produselor naturale au fost considerate a fi prea toxice, cum ar fi morfina și cocaina, care au fost prescrise pe scară largă de către medici.

În căutarea de a găsi medicamente mai puțin toxice decât acestea, pe baza surselor naturale, a avut ca rezultat introducerea unor substanțe sintetice precum drogurile la sfârșitul secolului al XIX-lea. Aceste îmbunătățiri s-au bazat pe structurile compușilor biologic activi cunoscuți, denumiți acum „plumbi". Prin adoptarea acestei abordări, au fost dezvoltați compuși înrudiți structural pentru activitatea vizată. Acești compuși înrudiți cu plumb sunt denumiți analogi.

În 1910, Paul Ehrlich și Saccachiro Hata au sintetizat primul medicament sintetic, arsfenamina, combinând sinteza cu proceduri de screening și evaluare biologice fiabile. La începutul secolului al XIX-lea, Ehrlich a recunoscut faptul că proprietățile biologice și toxice așteptate ale medicamentelor erau importante în screening-ul lor. El a demonstrat că medicamentele mai eficiente au arătat o selectivitate mai mare pentru microorganismul gudron decât gazda acestuia. În consecință, pentru a compara eficacitatea diferiților compuși, el a exprimat

selectivitatea medicamentului printr-un termen cunoscut sub numele de indice chimioterapeutic, pe care l-a definit după cum urmează:

Indicele chimioterapeutic = Doza minima eficienta/doza maxima tolerabila

Pe baza acestui concept, peste 600 de compuși de arsenic înrudiți structural au fost testați și catalogați în ceea ce privește indicele terapeutic de către Paul și Hata. Aceasta are

a condus la descoperirea arsfenaminei (Salvarsan, Hoechst, $ClH.H_2N$ $NH_2.HCl$ germană) în 1909, care ar putea vindeca șoarecii infectați cu syph ilis. Acest medicament s-a dovedit a fi eficient la oameni, dar este HO As Ca OH

trebuie folosit cu extremă grijă, deoarece este foarte toxic. Cu toate acestea, a fost înlocuit de penicilină la mijlocul anilor 1940. Arsfenamină (Salvarsan)

Metoda de abordare a lui Ehrlich este încă una dintre tehnicile de bază utilizate pentru proiectarea și evaluarea noilor medicamente în chimia medicinală. Recent, indicele chimioterapeutic a fost actualizat pentru a ține cont de variabilitatea indivizilor, iar acum este definit ca indice sau raport reciproc, terapeutic.

Indicele terapeutic = DL_{50}/ED_{50}

unde LD_{50} este doza letală necesară pentru a ucide 50% dintre animalele sau microorganismele de testat, iar ED_{50} este doza eficientă necesară pentru a produce un răspuns terapeutic la 50% dintre animalele sau microorganismele de testat . Cu toate acestea, valorile indicelui terapeutic pot fi utilizate doar ca un ghid limitat de utilitate relativă pentru diferiți compuși.

În afară de aceasta, serendipitatea a jucat un rol important în descoperirea drogurilor. De exemplu, dezvoltarea penicilinei de către Florey și Chain a fost posibilă numai datorită lui Alexander Fleming, care a remarcat inhibarea *Staphylococcus* de către *Penicillium notatum*. În ciuda bazei noastre de cunoștințe sporite, este totuși necesar să alegem un punct de plecare corect pentru o investigație, dacă se dorește obținerea unui rezultat de succes. Cu toate acestea, tehnicile moderne, cum ar fi modelarea moleculară computerizată și chimia combinatorie introduse în anii 1970 și, respectiv, 1990, sunt de natură să reducă numărul de descoperiri intuitive.

DESCOPERIRE MODERNĂ DE DROGURI

O nouă abordare a descoperirii de medicamente este de a înțelege modul în care bolile și infecțiile sunt controlate la nivel molecular și fiziologic și de a viza entități specifice pe baza acestor cunoștințe. Acest proces de descoperire a medicamentului implică identificarea candidaților, sinteza, caracterizarea, screening-ul și testele pentru eficacitatea sa terapeutică. Odată ce un compus și-a dovedit valoarea în aceste teste, procesul de dezvoltare a medicamentului începe înainte de studiile clinice.

În ciuda progreselor tehnologice și a înțelegerii sistemelor biologice,

descoperirea medicamentelor este încă un proces lung, cu o rată scăzută de noi descoperiri terapeutice. Informațiile despre genomul uman, secvența acestuia și ceea ce codifică au fost salutate ca un potențial avantaj pentru descoperirea de medicamente, promițând să elimine practic blocajele țintelor terapeutice care au fost unul dintre factorii limitatori ai ratei descoperirii terapeutice.

Ținte – noi și stabilite

Acele ținte pentru care există o bună înțelegere științifică, susținută de un istoric îndelungat de publicare atât cu privire la modul în care funcționează ținta în fiziologia normală, cât și la modul în care este implicată în patologia umană, sunt numite „ținte stabilite”. Este direcționată către măsura informațiilor de bază disponibile cu privire la o țintă, în special informații funcționale și nu implică faptul că mecanismul de acțiune al medicamentelor despre care se crede că acționează prin anumite ținte stabilite este pe deplin înțeles. Mai puține investiții sunt, în general, necesare pentru a dezvolta o terapie îndreptată împotriva țintei pentru care sunt disponibile mai multe astfel de informații. Procesul de colectare a unor astfel de informații funcționale se numește „validare țintă” în limbajul industriei farmaceutice. Țintele stabilite oferă informații despre fezabilitatea chimică a dezvoltării unei terapii moleculare mici față de țintă și pot oferi oportunități de licențiere și libertate de operare a indicatorilor cu privire la candidații terapeutici cu molecule mici.

În general, „ținte noi” sunt acele ținte care nu sunt „ținte stabilite”, dar care au făcut sau fac obiectul campaniilor de descoperire a medicamentelor. Acestea includ de obicei proteine sau proteine nou descoperite

ale căror funcții au devenit acum clare ca urmare a cercetării științifice de bază. Majoritatea țintelor selectate în prezent pentru eforturile de descoperire a medicamentelor sunt proteinele. Două clase de proteine predomină: receptorii cuplați cu proteine G (GPCR) și protein kinaze.

PROIECTAREA SI PROIECTAREA

Procesul de găsire a unui nou medicament împotriva unei ținte dorite pentru o anumită boală implică, de obicei, screening-ul cu randament ridicat (HTS), în care biblioteci mari de compuși sunt testate pentru capacitatea lor de a modifica ținta. De exemplu, dacă ținta este un nou GPCR, compușii vor fi analizați pentru capacitatea lor de a inhiba sau stimula acel receptor. Dacă ținta este o protein kinază, substanțele chimice vor fi testate pentru capacitatea lor de a inhiba acea kinază.

O altă funcție importantă a HTS este de a arăta selectivitatea compușilor pentru ținta dorită. Ideea este de a găsi o moleculă care să interfereze doar cu ținta aleasă, dar nu și cu celelalte gudrone aferente . Pentru aceasta, vor fi efectuate alte runde de screening pentru a vedea dacă „lovirile” împotriva țintei alese vor interfera cu alte ținte înrudite. Acest proces se numește cross-screening. Mai multe ținte fără legătură cu un compus atinge, cu atât este mai probabil ca toxicitatea în afara țintei să apară cu acel compus, prin urmare, screening-ul încrucișat este important.

Deși HTS este o metodă frecvent utilizată pentru descoperirea de noi medicamente. Este adesea posibil să începeți de la o moleculă, care are deja unele dintre proprietățile dorite. O astfel de moleculă ar putea fi extrasă dintr-un produs natural sau chiar poate fi un medicament de pe piață, care ar putea fi îmbunătățit (numite medicamente „și eu”). Alte metode, cum ar fi HTS virtual, în care screeningul se face folosind modele generate de computer și încercarea de a „ancoa” biblioteci virtuale la o țintă, sunt, de asemenea, adesea folosite.

O altă metodă importantă pentru descoperirea medicamentelor este proiectarea medicamentelor, prin care sunt studiate proprietățile biologice și fizice ale țintei și se face o predicție despre tipul de substanțe chimice care s-ar putea încadra într-un loc activ. Din aceste exerciții, noi farmacofori pot apărea foarte rapid.

Odată ce o serie de compuși plumb a fost stabilită cu potență țintă suficientă, selectivitate și proprietăți favorabile asemănătoare medicamentului, unul sau doi compuși vor fi apoi propuși pentru dezvoltarea medicamentului. Cel mai bun dintre acestea este în general numit compus de plumb, în timp ce celălalt va fi desemnat ca „de rezervă”.

NATURA CA SURSA DE COMPUSI MEDICAMENTE

În ciuda creșterii chimiei combinatorii ca parte integrantă a procesului de

descoperire a plumbului, produsele naturale joacă încă un rol major ca materii prime pentru descoperirea medicamentelor. Un studiu recent a sugerat că 974 de noi entități chimice cu molecule mici au fost dezvoltate în ultimii 25 de ani; dintre aceștia, 63% erau derivați naturali, derivati sau semisintetici ai produselor naturale. Pentru anumite domenii de terapie, cum ar fi medicamentele antimicrobiene, antineoplazice, antihipertensive și antiinflamatoare, produsele naturale pot fi utile ca sursă de structuri chimice noi pentru tehnicile moderne de dezvoltare.

Materiale bioactive derivate din plante

Înainte de Paracelsus, marea majoritate a medicamentelor brute utilizate în mod tradiţional în medicina occidentală erau extracte derivate din plante. Acest lucru a dus la o bază moștenită de informaţii despre potenţialul de vindecare al plantelor

specii, făcându-le astfel o sursă importantă de materii prime pentru descoperirea medicamentelor. Un set diferit de metaboliți este uneori produs în diferitele părți anatomice ale plantei (adică rădăcini, frunze și flori), iar cunoștințele botanice sunt cruciale și pentru identificarea corectă a materialelor vegetale bioactive.

Specii microbiene cu metaboliți bioactivi

Microbii trebuie să concureze pentru spațiul de locuit și nutrienți. Pentru a supraviețui în aceste condiții, mulți microbi au dezvoltat abilități de a preveni proliferarea speciilor concurente. Acest fenomen a făcut ca microbii să fie principala sursă de medicamente antimicrobiene. Speciile *Streptomyces* au fost o sursă de antibiotice . Exemplul clasic de antibiotic descoperit ca mecanism de apărare împotriva altui microbi este descoperirea penicilinei în culturi bacteriene contaminate cu ciuperci penicillium în 1928.

Nevertebratele marine ca sursă de compuși bioactivi

Mediile marine sunt surse potențiale de noi agenți bioactivi. Nucleozide de arabinoză descoperite de la nevertebrate marine în anii 1950, au demonstrat că fragmentele de zahăr, altele decât riboză și deoxiriboză, pot produce structuri nucleozidice bioactive. Cu toate acestea, a fost în 2004, când a fost aprobat primul medicament derivat din marin. Toxina de melc conic, ziconotida, cunoscută și sub numele de Prialt, a fost aprobată de Food and Drug Administration (FDA, SUA) pentru a trata durerea neuropatică severă. Câțiva alți agenți derivați din marin sunt acum în studii clinice pentru indicații, cum ar fi cancerul, inflamația și durerea. O clasă a acestor agenți sunt compuși asemănător briostatinei, aflați în cercetare ca agent anticancer.

Diversitatea chimică a produselor naturale

După cum sa menționat mai devreme, chimia combinatorie a fost o tehnologie cheie care a permis generarea eficientă de biblioteci mari de screening pentru nevoile HTS. S-a subliniat că, în ciuda eficienței crescute în sinteza chimică, nu s-a atins nicio creștere a candidaților de plumb sau medicamente nici după două decenii de chimie combinatorie. Acest lucru a condus la o analiză a caracteristicilor chimice ale produselor de chimie combinatorie, în comparație cu medicamentele existente și produsele naturale. Chemoinformatica este un concept de diversitate chimică descrisă ca distribuția compușilor în spațiul chimic pe baza caracteristicilor lor fizico-chimice și este adesea folosită pentru a descrie diferența dintre bibliotecile de chimie combinate și produsele naturale. Compușii sintetici, combinatori de bibliotecă par să acopere doar un spațiu chimic limitat și destul de uniform, în timp ce medicamentele existente, în special produsele naturale, prezintă o diversitate chimică mult mai mare, distribuindu-se mai uniform în spațiul chimic. Cele mai proeminente diferențe dintre produsele naturale și

compușii din bibliotecile de chimie combinatorie sunt numărul de centri chirali (mult mai mare în compușii naturali), rigiditatea structurii (mai mare în compușii naturali) și numărul de fragmente aromatice (mai mare în bibliotecile de chimie combinatorie). Alte diferențe chimice între aceste două grupe includ natura heteroatomilor (O și N îmbogățiți în produse naturale; S și atomii de halogen prezenţi mai des în compușii sintetici), precum și nivelul de nesaturare nearomatică (mai mare în produsele naturale). Deoarece atât rigiditatea structurii, cât și chiralitatea sunt factori bine stabiliți în chimia medicinală și sunt cunoscuți că îmbunătățesc specificitatea și eficacitatea compușilor ca medicament, s-a sugerat că produsele naturale se compară favorabil cu bibliotecile de chimie combinatorii de astăzi ca potențiale molecule de plumb.

Metodologii în descoperirea medicamentelor produse naturale

IDENTIFICAREA MATERIALULUI BIOLOGIC ACTIV

Colectarea aleatorie sau screening-ul de material, sau exploatarea cunoștințelor etnofarmacologice în selecție sunt principalele abordări existente pentru găsirea de noi entități chimice bioactive din surse naturale. Prima abordare se bazează pe faptul că doar o mică parte din biodiversitatea Pământului a fost vreodată testată pentru activitatea biologică, iar organismele care trăiesc într-un mediu bogat în specii trebuie să evolueze mecanismul de apărare și competiție pentru a supraviețui. O colecție de probe de plante, animale și microbiene din ecosisteme bogate ar putea da naștere unor activități biologice noi. Un exemplu de utilizare cu succes a acestei strategii este screening-ul pentru agenți antitumorali, de către Institutul Național al Cancerului din SUA, început în anii 1960. Paclitaxelul a fost identificat din tisa Pacificului *Taxus brevifolia.* Paclitaxelul a prezentat activitate antitumorală printr-un mecanism nedescris anterior (stabilizarea microtubulilor) și este acum aprobat pentru utilizare clinică pentru tratamentul cancerului pulmonar, de sân și ovar, precum și pentru sarcomul Kaposi.

Selecția materiilor prime se poate face prin colectarea cunoștințelor despre utilizarea plantelor și a altor produse naturale ca medicamente pe bază de plante și, prin urmare, obținerea unei idei despre activitățile lor biologice potențiale. Etnobotanica, studiul utilizării plantelor în societate, și în special, etnofarmacologia, un domeniu din etnobotanica, axat pe utilizarea plantelor medicinale. Artemisinina, un agent antimalaric, din arborele de viermi dulci, *Artemisia annua,* utilizat în medicina chineză încă din anul 200 î.Hr., este unul dintre medicamentele utilizate ca parte a terapiei combinate pentru multirezistent, *Plasmodium falciparum.*

ELUCIDARE STRUCTURALĂ

Elucidarea structurii chimice este esențială pentru a evita loviturile duble (adică identificarea unui agenți chimici care sunt deja cunoscuți pentru structura și activitatea sa chimică) și a rămas pentru o lungă perioadă de timp drept pasul cel mai consumator de timp în procesul de descoperire a unui produs natural de droguri. Spectrometria de masă (MS) este o metodă în care compușii individuali sunt identificați pe baza raportului lor masă/sarcină, după ionizare și a contribuit la ușurința sporită a determinării structurii. Compușii chimici există în natură ca amestecuri, prin urmare, combinația de cromatografie lichidă și spectrometrie de masă (LC-MS) este adesea folosită pentru a separa substanțele chimice individuale. Sunt disponibile baze de date spectrale de masă pentru compuși cunoscuți. În afară de MS, spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN) este o altă tehnică importantă pentru determinarea structurilor chimice ale produselor naturale. RMN furnizează informații despre atomi individuali de hidrogen și carbon din structură, permițând reconstrucția detaliată a arhitecturii moleculei.

PROIECTAREA MEDICAMENTULUI

Este o abordare de a găsi medicamente prin proiectare, pe baza țintelor lor biologice. În mod obișnuit, o țintă de medicament este o moleculă cheie care este implicată într-o anumită cale metabolică sau de semnalizare care este specifică unei stări de boală sau unei patologii, sau al infecțiozității sau supraviețuirii unui agent patogen microbian. Unele abordări încearcă să inhibe funcționarea căii în starea de boală determinând oprirea funcționării unei molecule cheie . Medicamentele pot fi proiectate astfel încât să se lege de regiunea activă și să inhibe această moleculă cheie. Cu toate acestea, aceste medicamente ar trebui, de asemenea, să fie proiectate în așa fel încât să nu afecteze alte molecule importante care ar putea fi similare ca aspect cu moleculele cheie. Omologiile de secvență sunt adesea folosite pentru a identifica

astfel de riscuri. Alte abordări pot fi îmbunătățirea căii normale prin promovarea unor molecule specifice, care sunt afectate în starea de boală.

Folosind instrumente de calcul, structura moleculei de medicament care poate interacționa în mod specific cu biomoleculele poate fi modelată. Aceste instrumente pot permite ca o moleculă de medicament să fie construită în cadrul biomoleculei , folosind cunoașterea structurii sale și a naturii site-ului său activ. În funcție de faptul că nucleul sau grupările R sunt alese mai întâi, construcția moleculei de medicament poate fi făcută în interior sau în exterior. Cu toate acestea, multe dintre aceste abordări sunt afectate de problemele practice ale sintezei chimice. Abordări mai noi au sugerat, de asemenea, utilizarea moleculelor de medicamente care sunt mari și de natură proteică, mai degrabă decât molecule mici. Au existat, de asemenea, sugestii pentru a le face folosind acid ribonucleic mesager (ARNm). Silențierea genelor poate avea, de asemenea, aplicații terapeutice.

Design rațional de medicamente

Proiectarea rațională a medicamentelor începe cu o cunoaștere a răspunsurilor chimice specifice din organism sau organismul țintă și adaptarea combinațiilor pentru a se potrivi unui profil de tratament, în contrast cu metoda istorică de descoperire a medicamentelor, prin testarea prin încercare și eroare a substanțelor chimice pe celule sau animale de cultură și potrivirea efectelor aparente cu tratamente. reproiectarea rațională a posibililor candidați la medicamente este esențială. Datorită complexității procesului de proiectare a medicamentelor, doi termeni de interes sunt încă serendipitatea și raționalitatea limitată. Aceste provocări sunt cauzate de spațiul chimic mare care descrie potențiale noi medicamente fără efecte secundare.

Exemplul tipic de proiectare rațională a medicamentelor implică utilizarea informațiilor tridimensionale despre bio moleculele obținute din tehnici precum cristalografia cu raze X și spectroscopia RMN. Această abordare a descoperirii medicamentelor este numită proiectare de medicamente bazată pe structură. Primul exemplu de aplicare a designului de medicamente bazat pe structură care duce la un medicament aprobat este dorzolamida, inhibitorul anhidrazei carbonice, care a fost aprobat în 1995.

Un alt candidat important descoperit în proiectarea rațională a medicamentelor este un inhibitor de tirozin kinaza imatinib, conceput special pentru proteina de fuziune bcr-abl, care este caracteristică pentru leucemiile pozitive cu cromozomul Philadelphia (leucemie mielogenă cronică și, ocazional, leucemie limfocitară acută). Imatinib este substanțial diferit de medicamentele anterioare pentru cancer, deoarece majoritatea agenților chimioterapiei vizează pur și simplu celulele care se divid rapid, care nu diferențiază celulele canceroase și alte țesuturi.

Activitatea unui medicament la locul său de legare este doar o parte a designului său. O altă parte care trebuie luată în considerare este asemănarea

moleculei cu medicamentul, care rezumă proprietățile fizice necesare pentru o absorbție eficientă. O modalitate de a estima asemănarea drogurilor este prin regula lui Lipinski de cinci.

Proiectare de medicamente asistată de calculator

Chimia computațională este utilizată pentru a descoperi, îmbunătăți și studia medicamente și molecule active biologic asociate în proiectarea medicamentelor asistată de computer. Metodele utilizate includ de obicei modelarea moleculară și metode simple din învățarea automată și statistici. În QSAR al medicamentelor candidate regresia este foarte utilizată. De asemenea, sunt utilizate mecanica moleculară, dinamica moleculară, metode semiempirice de chimie cuantică, metode ab initio de chimie cuantică și teoria funcțională a densității. Scopul este de a reduce costul și timpul necesar pentru dezvoltarea unui nou medicament.

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

SECȚIUNEA I

FACTORI FIZICO-CHIMICI IN RELATIE CU ACTIVITATEA BIOLOGICA A MEDICAMENTELOR

8	Caracteristicile S TERICE ale COVOARELOR 30

9 Bioizosterism

Chapter 1

Proprietăți fizico-chimice

INTRODUCERE

Activitatea biologică a unei molecule de medicament țintă depinde exclusiv de caracteristicile sale fizico-chimice, în esență natura și tipul de fragmente funcţionale, precum și de aranjarea spațială a unei astfel de grupe în moleculă. Modularea structurii unui medicament implică introducerea, eliminarea sau înlocuirea anumitor grupări în medicament. Acest lucru poate duce la dezvoltarea unui medicament paralel cu caracteristica similară cu compusul plumb. Prin urmare, activitatea este menţinută, deși structura este schimbată. Acest lucru poate fi exprimat printr-o idee de grupări bioizosterice care au, în general, activitate biologică similară. Proprietățile fizico-chimice joacă un rol important în modificarea activităților biologice ale multor compuși. Astfel, efectele farmacologice sau terapeutice ale unui medicament se referă și la biodistribuțiile sau parametrii fizico-chimici ai unui medicament, cum ar fi:

- legături de hidrogen
- chelare
- potenţial de oxidare-reducere
- constanta de disociere
- bioizosterism
- activitate de suprafață

Chimia medicinală își concentrează, fără îndoială, accentul principal pe variațiile ample care îmbrățișează influența a numeroase manipulări posibile cu privire la structura chimică asupra activității biologice. În lumina declarației de mai sus a faptelor susținute de volume copioase de dovezi științifice raportate în multe dintre literaturi, este aproape important și necesar ca chimistul medicinal să descifreze și să înțeleagă logic nu numai „mecanismul de acțiune a medicamentului” in vivo prin care o substanță medicamentoasă își exercită efectul, ci și proprietățile fizico-chimice generale ale moleculei. Într-o bază teoretică

conceptualizată destul de recentă, terminologia caracteristicile fizico-chimice se referă invariabil la influența cognoscibilă a multitudinii de fragmente funcționale organice poziționate strategic în cadrul unei substanțe medicamentoase. Este, totuși, pertinent să menționăm aici că majoritatea proprietăților menționate mai sus în mod secret

și exercită în mod deschis o influență semnificativă asupra diferitelor fenomene biologice in vivo, cum ar fi absorbția, distribuția, metabolismul și excreția de molecule de medicament țintite mai noi.

Prin urmare, un chimist medicinal creativ ar trebui să se gândească la complexitățile, complexitățile și prezența legitimă a fiecărei părți funcționale la proprietățile fizice și chimice generale ale moleculei de medicament vizate, cu scopul de a ajunge la sau de a proiecta agenți medicinali mai siguri, mai buni și eficienți. Cu toate acestea, astfel de studii critice trebuie efectuate într-o manieră destul de metodică și sistematică *față de* efectele lor asupra activităților biologice.

Chapter 2

Principiul Ferguson

INTRODUCERE

Observaţia că mulţi compuşi care conţin diverse grupe chimice prezintă acţiune narcotică sau anestezică este un indiciu al faptului că sunt implicate mai degrabă proprietăţi fizice decât chimice. Faptul că acţiunea narcotică este atinsă rapid şi rămâne la acelaşi nivel atâta timp cât se menţine rezervorul sau concentraţia critică a medicamentului, dar dispare rapid când aportul de drog este îndepărtat sugerează că există un echilibru între faza externă şi biofază.

Potrivit lui Ferguson, nu este necesar nici să se definească natura biofazei sau a receptorului şi nici să se măsoare concentraţia medicamentului în acest loc. Dacă există condiţii de echilibru între medicament în biofază moleculară şi în fluidele extracelulare, tendinţa de a scăpa din fiecare fază este aceeaşi, chiar dacă concentraţiile în cele două faze sunt diferite. Această tendinţă se numeşte activitate termodinamică. Este aproximativ echivalent cu gradul de saturaţie al fiecărei faze. Deoarece activitatea termodinamică este aceeaşi atât în faza de biofază, cât şi în cea extracelulară, măsurătorile efectuate în faza extracelulară, care este măsurabilă, pot fi echivalate direct cu biofază, care nu poate fi măsurată.

Pe baza modului de acţiune, medicamentele sunt împărţite în două categorii (Tabelul 2.1):

1. medicamente structural nespecifice
2. medicamente specifice structural

Activitatea termodinamică a medicamentelor nevolatile poate fi calculată din expresia S / So , unde S = *concentraţia molară* a medicamentului şi So = solubilitatea medicamentului.

În cazul medicamentelor volatile, activitatea lor termodinamică se calculează folosind formula p_t / p_s . unde p_t = presiunea parţială a substanţei în soluţie,

$p_t = 760 \times (C/100)$

p_s = presiunea vaporilor saturați
C = concentrație

De exemplu,
Presiunea vaporilor saturați de $CHCl_3$ (p_s) = 324
Concentrația de narcotice C = 0,5

Tabelul 2.1 Diferențele dintre medicamentele structural nespecifice și medicamentele structural specifice.

S. Nu.	Medicamente nespecifice structural	Medicamente specifice structural
1.	Acțiunea lor biologică este direct legată de activitatea termodinamică	Actiunea lor biologica nu depinde de activitatea termodinamica
2.	Valoarea activității termodinamice a variat de la 0,01 la 1	Valoarea activității termodinamice este sub 0,01
3.	Pentru activitățile biologice sunt necesare doze mari	Sunt eficiente în concentrații scăzute
4.	Structurile chimice sunt diferite, dar produc răspunsuri biologice similare	Au unele caracteristici structurale comune pentru a produce răspunsul biologic
5.	Ușoare modificări ale structurii lor chimice nu duc la modificări pronunțate ale acțiunii biologice	Ușoare modificări ale structurii lor chimice pot duce la modificări substanțiale ale activității biologice

Presiunea parțială a $CHCl_3$ (p_t) = 760 × (C/100)
= 760 × (0,5/100)
= 760 × 0,005
= 3,8 ≈ 4
Activitate termodinamică aproximativă = p_t/ p_s
= 4/324
= 0,01
Concentrația izoanestezică a gazelor și vaporilor este dată în Tabelul 2.2.

Tabelul 2.2 Concentrația izoanestezică a gazelor și vaporilor la om la 37°C.

Substanţă	Presiunea vaporilor (mm-Hg) p_s	Anestezic Concentrație (C)	Presiune parțială la concentrația de anestezic p_t 760 X (C/100)	Activitate termodinamică aproximativă (p_t/ p)
Protoxid de azot	59.300	100	760	0,01
Etilenă	49.500	80	610	0,01
Acetilenă	51.700	65	495	0,01
Clorura de etil	1780	5	38	0,02
eter etilic	830	5	38	0,05
Vinil eter	760	4	30	0,04
Bromură de etil	725	1.9	14	0,02
1,2-dicloretilenă	450	0,95	7	0,02
Cloroform	324	0,5	4	0,01

Aceste descoperiri au inventat principiul lui Ferguson, care afirmă că „substanțele care sunt prezente la aceeași saturație proporțională într-un mediu dat au același grad de acțiune biologică”.

Chapter 3

Legături de hidrogen

INTRODUCERE

Legătura de hidrogen (legătura H) este o legătură în care un atom de hidrogen servește pentru a menține alți doi atomi împreună. Legătura H se formează de obicei numai între hidrogen și atomii electronegativi. În plus, atomii capabili să formeze legături H au cel puțin o pereche de electroni neîmpărtășită. Cei mai comuni atomi capabili să formeze legături H sunt F, O, N și, într-o măsură mai mică, Cl și S.

Compușii care sunt capabili să formeze legături de hidrogen sunt solubili numai în apă. Proteinele sunt menținute într-o configurație specifică prin legături H, iar denaturarea proteinelor implică tratarea unor legături.

CLASIFICARE

În general, legăturile de hidrogen sunt clasificate în două tipuri:

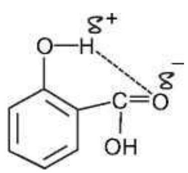
1. legături intermoleculare de hidrogen
2. legături intramoleculare de hidrogen

Legături intermoleculare de hidrogen: Legăturile de hidrogen au loc între două sau mai multe molecule

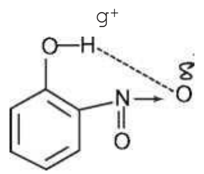
s ě s ě
HOH H—OH

HOH
2 + sě+

Legături de hidrogen intramoleculare: Legăturile de hidrogen au loc în interiorul moleculelor



Salicylic acid



O -Nitrophenol

Există, de asemenea, unele dovezi că hidrogenul atașat la un carbon cu triplă legătură (de exemplu, HCN și $CHCl_3$) formează o legătură H. Rezistența legăturilor H variază de la 1 la 10 kcal/mol și, de obicei, este de aproximativ 5 kcal/mol. Distanța dintre elementele electronegative dintr-o legătură H este de obicei în intervalul 2,5-2,7 A°. La o distanță mai mare de 3 A°, există foarte puțină interacțiune (Tabelul 3.1). Stabilitatea legăturilor H scade aproximativ în următoarea ordine, OHO > OHN > NHN.

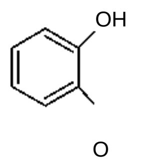
Tabelul 3.1 Legătura H și rezistența acesteia.

legăturii H	**(kcal/mol)**
F–H ..F	7
O–H ... ..O	4,5–7,6
O–H ... ..N	4–7
C–H ... ¨ electroni pi	2–4
C–H ... ..O	2–3
N–H ... ..O	2–3
N–H ... ..N	1.3

Legăturile H pot apărea între molecule (legătură H intermoleculară), în cadrul unei molecule (legatură H intramoleculară) sau ca o combinație a acestor două. Legăturile intermoleculare sunt adesea mult mai slabe decât legăturile intramoleculare. Grupări multiple de legături de hidrogen din orice moleculă de medicament ar crește foarte mult potențialul său de solubilitate în apă. Solubilitatea apoasă minimă este esențială pentru ca toate moleculele de medicament să poată fi transportate la locul de acțiune al receptorului.

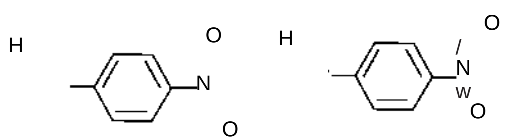
În general, cu cât sunt posibile mai multe legături H, cu atât solubilitatea în apă a moleculei este mai mare. Rezistența legăturii H depinde de solvent, precum și de starea fizică. De exemplu, puterea legăturii H a lui O–H ..... O pentru dimerul CH_3COOH în stare de vapori este de 7,64 kcal/mol, dar dimerul CH_3COOH în benzen este de 4,85 kcal/mol. În apă, rezistența legăturii H este de 4,5 kcal/mol; în gheață, puterea de legătură este de 6 kcal/mol.

Intramolecular hydrogen bonding



o-Nitrophenol

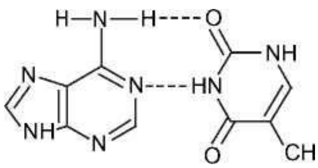
Intermolecular hydrogen bonding



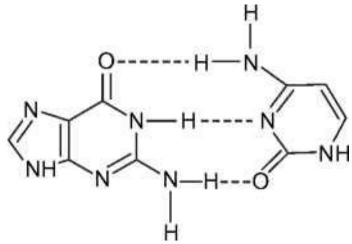
p -Nitrophenol

Descrierea interacțiunii cu receptorul medicamentului bazată pe legături de hidrogen este strâns legată de importanța acestor legături în menținerea

integrității sistemelor biologice și în determinarea proprietăților fizico-chimice ale moleculelor de medicament. Starea fizică a substanţelor, cum ar fi apa, ADN-ul, proteinele și diferitele molecule de medicamente, sunt menţinute prin legături de hidrogen. Cele mai frecvent observate legături H în sistemele biologice sunt între grupările hidroxil (OH) și amino (NH). În spirala ADN, legăturile de hidrogen leagă perechile de baze complementare adenină-timină și guanină-citozină.



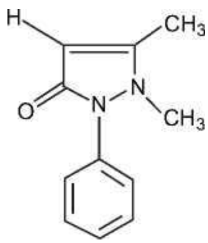
Adenineěthymine



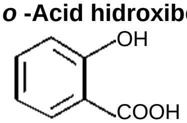
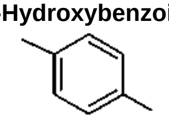
Guanineěcytosine

Deoarece proprietățile fizice și chimice ale unui compus pot fi modificate în mare măsură de legăturile de hidrogen, este rezonabil de așteptat ca acesta să aibă, de asemenea, un efect semnificativ și o anumită corelație cu proprietățile biologice. Într-un număr de cazuri, o astfel de corelație este prezentă (Tabelele 3.2 și 3.3).

Tabelul 3.2 Diferențele dintre 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă și 1-fenil-2, 3-dimetil-5-pirazolonă (antipirină).

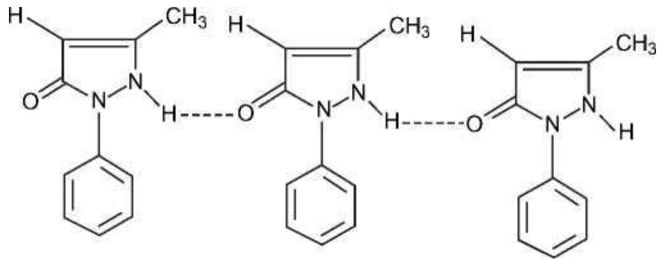
1-Phenyl-3-methy-5-pyrazolone	**1-Fenil-2, 3-dimetil-5-pirazolonă (antipirină)**
	
No analgesic property	Good analgesic agent
Melting point 127°C	Melting point 112°C
Insoluble in water	Soluble in water
Slightly soluble in ether	Moderately soluble in ether
Forms intermolecular hydrogen bonding	Does not form intermolecular hydrogen bonding

Tabelul 3.3 Diferențele dintre acidul *o* -hidroxibenzoic și acidul *p* -hidroxibenzoic.

o **-Acid hidroxibenzoic (acid salicilic)**	***p*****-Hydroxybenzoic acid**
	
pKa 3.0	pKa 4.5
Less soluble in water	More soluble in water
Low melting point	High melting point
Good antibacterial action	Low antibacterial action

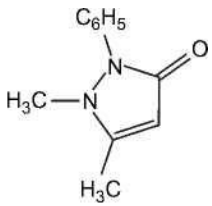
Forms intramolecular hydrogen bonding	Forms intermolecular hydrogen bonding

1-Fenil-3-metil-5-pirazolona formează legături de hidrogen intermoleculare

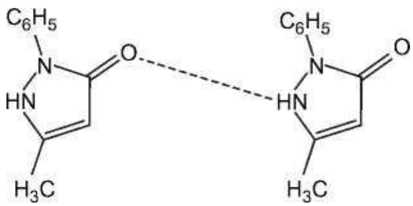


Se crede că agenții de alchilare (muștar cu azot) acționează prin înlocuirea legăturilor H slabe și reversibile dintre catenele adiacente de acid nucleic cu legături covalente puternice și relativ ireversibile. În acest fel, regenerarea acidului nucleic și diviziunea celulară în celulele canceroase cu proliferare rapidă pot fi inhibate.

Antipirina, 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona are activitate analgezică, dar 1-fenil-3-metil-5-pirazolona este inactivă. Acest lucru se datorează formării legăturilor de hidrogen în 1-fenil-3-metil-5-pirazolonă și dă naștere unui polimer liniar, care nu poate trece prin biomembrane.



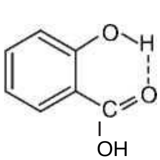
Antipyrine

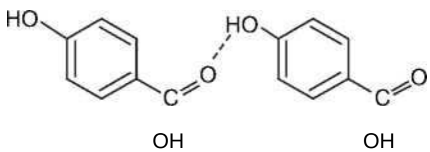


1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone

Acidul salicilic (acidul *o* -hidroxi benzoic) are activitate antibacteriană, dar nu izomerul *p* și izomerii *m* , adică acizii *p* și *m* -hidroxi benzoic sunt inactivi. Acest lucru se datorează faptului că acidul salicilic formează legături de hidrogen intramoleculare, prin urmare, este mai puțin solubil în apă și coeficientul său de partiție este, de asemenea, mai mare.

m - și *p - pot* forma legături intermoleculare H, rezultă în dimer și nu trec ușor prin biomembrane. Coeficientul de partiție al acestuia este, de asemenea, mai mic și, prin urmare, acțiune antibacteriană scăzută.





Salicylic acid (Intramolecular hydrogen bonding)

Dimer al acidului *p* -hidroxibenzoic (legături de hidrogen intermoleculare)

Chapter 4

Valoarea de ionizare și pKa

INTRODUCERE

Dacă activitatea biologică a unui medicament rezultă din ioni, activitatea se intensifică odată cu creșterea gradului de ionizare. Cu toate acestea, dacă activitatea rezultă din molecule nedisociate, creșterea gradului de ionizare a compușilor activi determină o scădere a activității.

Creșterea ionizării intensifică solubilitatea în apă a medicamentului și scade liposolubilitatea acestuia. În general, medicamentele traversează membranele celulare în forme nedisociate ca molecule intacte și acționează în forme disociate ca ioni. Acest lucru se întâmplă deoarece trecerea ionilor prin membrana celulară este împiedicată de doi factori.

1. Membrana celulară este formată din straturi de macromolecule încărcate electric (lipide, proteine și mucopolizaharide) care atrag sau resping ionii.
2. Hidratarea ionilor le mărește volumele, îngreunând difuzarea lor prin pori.

Medicamentele slab acide sunt predominant de formă unionizată la pH mai scăzut al lichidului gastric și sunt absorbite atât din stomac, cât și din intestin. Unele medicamente acide foarte slabe, cum ar fi fenitoina și multe barbiturice, ale căror valori pKa sunt mai mari de 7, sunt în esență unionizate la toate valorile pH-ului. Prin urmare, pentru aceste medicamente slab acide transportul este mai rapid și independent de pH.

Cele mai multe baze slabe sunt slab absorbite în stomac, deoarece sunt prezente în mare parte sub formă ionizată la pH scăzut. Baza puternică, cele cu valori pKa între 5 și 11, prezintă o absorbție dependentă de pH. Bazele mai puternice, cum ar fi guanitidina (pKa > 11), sunt ionizate în tot tractul gastrointestinal și tind să fie slab absorbite.

pKa VALOARE

Natura parțial lipidică a membranelor celulare, cum ar fi cele care învelesc stomacul, intestinul subțire , mucoasa și țesutul nervos facilitează trecerea medicamentelor cu liposolubilitate ridicată prin acestea. Liposolubilitatea este

afectată de pH-ul mediului de mediu și de gradul de disociere pKa. De obicei, medicamentele sunt acizi slabi sau baze slabe. Gradul de disociere, pKa , este calculat din următoarea ecuație Henderson–Hasselbalch.

În cazul acidului,

$$pH = pKa + \log \frac{\text{Concentrația medicamentului ionizat}}{\text{Concentrație unificată de droguri}}$$

$$\text{Procentul de medicament ionizat} = \frac{}{1 + 10^{pH - pKa}} \times 100$$

În cazul bazei,

$$pH = pKa + \log \frac{\text{Concentrația medicamentului unificat}}{\text{Concentrația medicamentului ionizat}}$$

$$\text{Procentul de medicament ionizat} = \frac{10^{pKa - pH}}{1 + 10^{pKa - pH}} \times 100$$

Activitatea biologică a anumitor acizi și baze este direct legată de gradul lor de ionizare. În timp ce unii (de exemplu, fenolii, acizii carboxilici) acţionează sub formă moleculară, alţii (sărurile de amoniu cuaternar) acţionează sub formă ionizată. În aceste cazuri, pH-ul joacă un rol important, adică acizii sunt mai activi la pH mai scăzut; bazele sunt mai active la pH mai mare.

- Acidul puternic are valoare pKa scăzută
- Acidul slab are o valoare pKa ridicată
- Baza puternică are o valoare pKa ridicată
- Baza slabă are o valoare pKa scăzută

Medicamentul exercită acțiune ca molecule nedisociate

Într-un număr mare de compuși medicali puternici, disocierea joacă un rol vital pentru caracteristicile lor biologice respective. Gruparea structurală neobișnuită în tetraciclină are ca rezultat trei constante distincte de aciditate în soluțiile apoase ale sărurilor acide. Grupurile funcționale particulare responsabile pentru fiecare dintre valorile pKa termodinamice au fost determinate de Lessen și colab., așa cum este descris în Figura 4.1.

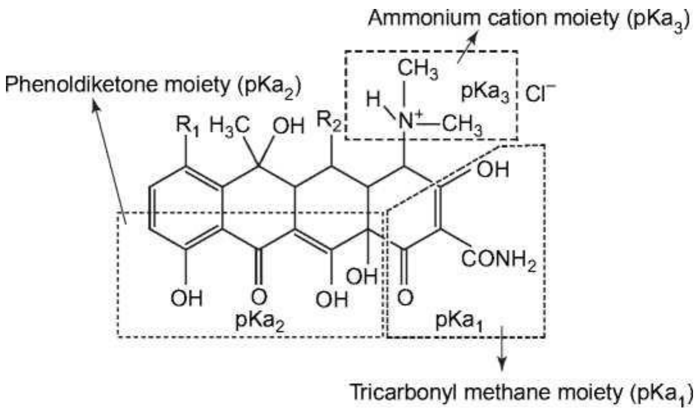


Figura 4.1 Grupuri funcționale responsabile pentru fiecare dintre valorile pKa termodinamice.

Valorile aproximative pKa pentru fiecare dintre aceste grupuri în cele patru tetracicline utilizate în mod obișnuit sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1 Valorile pKa ale tetraciclinelor.

S. Nu.	Nume	pKa 1	pKa 2	pKa 3
1.	Tetraciclină	3.3	7.7	9.5
2.	Clorotetraciclină	3.3	7.4	9.3
3.	Demeclociclina	3.3	7.2	9.3
4.	Oxitetraciclină	3.3	7.3	9.1

Pe lângă activitățile mai multor anestezice locale, *d*-tubocurarina și fenolul s-au dovedit a fi legate și de gradul lor de ionizare.

Medicamentul exercită acțiune ca molecule ionizate

O multitudine de compuși medicinali își exercită acțiunea farmacodinamică exclusiv ca moleculă ionizată, și anume, acetilcolina, sărurile cuartenare ca agenți de blocare a ganglionilor, relaxanți musculari și antiseptice.

Capitolul 5

Potential redox

INTRODUCERE

Potențialul redox poate fi definit ca o expresie cantitativă a tendinței unui compus care trebuie să dea sau să primească electroni. Potențialul redox poate fi comparat cu o reacție acido-bazică. În cazul reacției acido-bazice, există transferul unui proton de la un atom dintr-o moleculă la atomul din altă moleculă, în timp ce în cazul reacției de oxidare-reducere are loc un transfer de electroni. Deoarece organismele vii funcționează într-un interval optim de potențial redox, care variază în funcție de organism, se poate presupune că potențialul redox al compușilor de un anumit tip s-ar corela cu efectul biologic observat. Această corelație este aplicabilă pentru toți compușii cu structură și proprietăți fizice similare.

Potențialul redox al unui sistem poate fi calculat din următoarea ecuație: $E_h = E_o^1 - 0{,}06/\ n$ (concentrația de reductor/concentrația de oxidant), unde

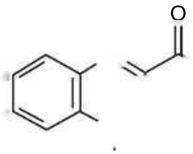
E_h: potențialul redox al sistemului studiat

E_o^1 : potențial standard la pH dat n: numărul de electroni transferați

Cu toate acestea, există o serie de motive pentru care au fost observate doar câteva corelații satisfăcătoare.

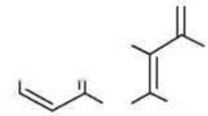
- Potențialul redox se aplică unui singur echilibru ionic reversibil, care nu există într-un sistem viu.
- O celulă vie desfășoară simultan multe reacții care implică oxidarea caracterului ionic și neionic, dintre care unele sunt reversibile, iar altele sunt ireversibile.
- Accesul unui medicament la locurile reacțiilor de oxidare-reducere la animalul intact este împiedicat de evenimentele complexe concurente care au loc în timpul absorbției, distribuției, metabolismului și excreției.
- Prin urmare, este de așteptat ca corelațiile dintre potențialul redox și activitatea biologică, în general, să fie valabile numai pentru compuși cu structură și proprietăți fizice foarte asemănătoare. În astfel de serii,

variațiile în calea de distribuție și în factorii sterici, care ar putea modifica interacțiunea sistemului redox, ar fi minimizate.



$CH_2(CHOH)_3CH_2OH$

Riboflavin (I)



H_2OH

(II)

Când riboflavina (I) acceptă electroni, este transformată în forma sa dihidro (II). Această reacție are un potențial redox E_0= −0,185 volți. Kuhn (1943) a preparat analogul în care cele două grupări metil ale riboflavinei au fost înlocuite cu clor. Compusul rezultat a avut un potențial de E_0 = −0,095 volți, iar proprietățile sale antagoniste au fost sugerate ca fiind datorate formei dicloro-dihidro fiind un agent reducător mai slab decât forma dihidro a riboflavinei. Poate fi absorbit la nivelul receptorului specific, dar poate să nu aibă un potențial negativ de a efectua reduceri biologice ale riboflavinei.

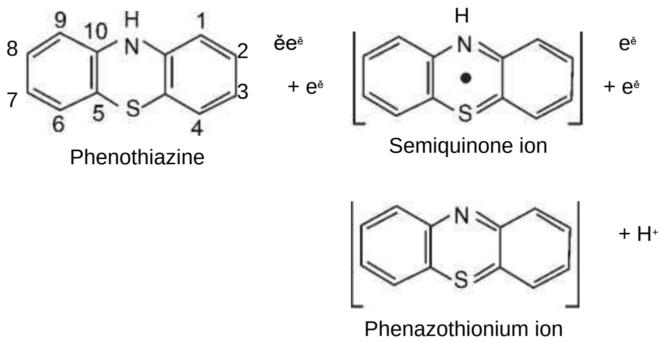
Reist și colab. (1960) au preparat analogii nonredox ai riboflavinei ca potențiali agenți anticancer. Înlocuirea N5 - azotului dihidroriboflavinei (1,5-dihidro-7,8-dimetil-10-ribilizoaloxazină) cu o grupare metilen (III) ar fi de așteptat să aibă un efect profund asupra potențialului redox în comparație cu riboflavina. În mod similar, înlocuirea N5 - azotului dihidroriboflavinei cu o grupare izopropilidenă (IV) fixează molecula în formă dihidro, eliminând astfel complet sistemul redox.


III


IV

Deși (IV) este derivat din dihidroriboflavină (II) mai degrabă decât din riboflavină, sistemul de enzime redox care utilizează coenzime de riboflavină utilizează atât formele oxidate, cât și cele reduse; astfel, analogii fie ai I sau II ar trebui să fie antagoniști eficienţi.

Craig și colab. (1960), au studiat o serie de fenotiazine substituite în ceea ce privește titrarea potențiometrică, potențialul electrozilor și corelarea lor cu activitatea antihelmintică și le-au măsurat în testul biologic folosind infestarea mixtă cu *Syphacia obvelata* și *Aspicularis tetraptera* la șoareci. Din aceste studii, a reieșit că doi factori erau necesari pentru activitatea lor, și anume, capacitatea de a forma o proporție mare a unui radical semichinonic stabil (măsurat prin potențialul indicelui în CH3COOH apos) și prezența poziției libere 3 sau 7.



În plus față de cei doi factori menționați mai sus, Craig și colab. (1960) au remarcat, de asemenea, că numai acești compuși cu potențial de electrod în intervalul 550-850 mV în CH_3COOH apos au avut o activitate semnificativă. Dacă efectul toxic sau paralizant al fenotiazinelor s-a datorat unei inhibiții de către semichinonă a

sistem de oxidare-reducere în parazit, ar părea rezonabil ca fenotiazinele active să aibă potențiale de reducere corespunzătoare celor ale sistemului enzimatic de oxidare-reducere sau ale sistemului pe care îl inhibă. La potențiale similare, concentrația de semichinonă ar fi maximă și, astfel, ar facilita sau concura cu transferurile de electroni în sistemul enzimatic implicat.

De exemplu, s-a sugerat că semichinona clorpromazinei este responsabilă pentru inhibarea anumitor oxidoreductaze in vitro și unele dintre activitățile biologice ale fenotiazinelor se corelează cu formarea semichinonelor lor in vivo.

Chapter 6

Tensiune de suprafață

INTRODUCERE

Un surfactant este definit ca un material care poate reduce tensiunea superficială a apei la concentrații mai mici. Această moleculă este alcătuită din componente solubile în apă și insolubile în apă. Agentul de suprafață poate crește sau întârzia absorbția medicamentului, care depinde de natura chimică a surfactantului, de concentrația acestuia, de efectul său asupra membranei biologice și de formarea micelelor.

La concentrații mai mici, surfactantul crește viteza de absorbție; același lucru în concentrații mai mari reduce viteza de absorbție. În concentrații mai mici, ele reduc tensiunea superficială și aduc o absorbție mai bună printr-un contact mai bun al moleculelor cu membrana absorbantă, dar când concentrația depășește concentrația critică a micelelor, surfactantul le aliniază la suprafață astfel încât capătul hidrofil să fie spre apă și hidrofob să fie stors departe de apă. Aceste agregate moleculare sunt numite micele, care prind molecula medicamentului în miezul lor hidrofob și au ca rezultat întârzierea ratei de absorbție (Fig. 6.1).

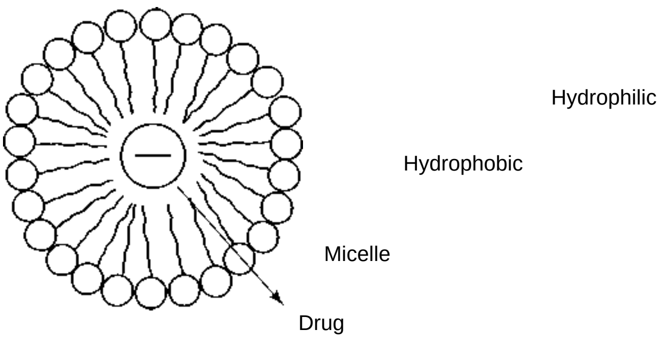


Figura 6.1 Formarea micelelor.

Orientarea moleculelor active de suprafață la suprafața apei sau la interfața lichidelor polare și nepolare are loc cu porțiunea nepolară (hidrocarbură) a moleculei orientată spre lichidul nepolar sau faza de vapori și grupările polare (de exemplu -COOH, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$ etc.) către lichidul polar. În orientările de acest tip sunt implicate trei forțe, și anume forțele van der Waals, legăturile

de hidrogen și dipolii ionici.

O moleculă de agent activ de suprafață prezintă două regiuni distincte de caracter lipofil și hidrofil, iar astfel de compuși sunt clasificați în mod obișnuit ca amfifile sau ca amfifile. Moleculele de acest tip pot varia semnificativ de la predominant hidrofile la predominant lipofile, în funcție de raportul relativ dintre grupările polare și nepolare prezente.

CLASIFICARE

Agenții de suprafață sunt clasificați după cum urmează:

- Surfactanți anionici: săpunuri obișnuite, săruri ale acizilor biliari, săruri ale esterilor sulfati sau fosfatici ai alcoolilor, săruri ale acizilor sulfonici.
- Surfactanți cationici: amine alifatice cu greutate moleculară mare, derivați de amoniu cuaternar.
- Surfactanți neionici: eteri de polietilenă, esteri glicolici ai acizilor grași.
- Surfactanți amfoteri

Aplicații

Activitatea bactericidă a compușilor cationici de amoniu cuaternar, cum ar fi clorura de benzalconiu, cetrimida, clorura de cetilpiridiniu etc., este explicată prin proprietatea lor de suprafață activă. Mulți compuși, cum ar fi detergenții, dezinfectanții și antibioticele acționează prin fenomenul de suprafață.

Se raportează că activitatea antihelmintică a hexilresorcinolului este crescută de concentrații scăzute de săpun și scăzută de concentrații mari de săpun. Dacă concentrația de săpun este menținută sub concentrația critică a micelului (CMC), apare o asociere 1:1 de fenol și săpun, care facilitează pătrunderea fenolului prin suprafața viermelui. Dacă CMC este depășită, micela concurează favorabil cu viermii pentru fenol și există o activitate scăzută.

Compușii care prezintă activitate de suprafață pronunțată sunt de obicei nepotriviți pentru utilizare în corpul animalului. Astfel de compuși se pierd prin adsorbția lor de către proteine și au, de asemenea, o caracteristică nedorită de a dezorganiza membrana celulară și de a produce hemoliză a globulelor roșii. În general, agenții foarte activi de suprafață nu sunt utilizați intern, ci doar local, ca dezinfectanți ai pielii sau sterilizatori pentru sterilizarea instrumentelor. Acesta este cazul surfactanților ionici. Agenții tensioactivi neionici sunt folosiți în mare măsură în preparatele farmaceutice pentru utilizare orală (uneori chiar parenterală) ca agenți de solubilizare a medicamentelor insolubile în apă sau ușor solubile.

Se poate aștepta ca agenții activi de suprafață să aibă un efect pronunțat asupra permeabilității unei celule. Agenții ușor de suprafață pot fi adsorbiți de membranele celulare și, prin urmare, interferează cu absorbția altor compuși prin această membrană sau pot modifica structura și funcția membranei. Multe medicamente deprimante ale sistemului nervos central, cum ar fi agenții sedative-hipnotice, anticonvulsivante și relaxanții centrale posedă structura generală a compușilor activi de suprafață neionici.

Cei mai des utilizați agenți tensioactivi sunt surfactanții anionici și neionici. Deoarece procesul de solubilizare are loc datorită prezenței micelilor, în general, sunt necesare concentrații mari de agenți tensioactivi pentru a îmbunătăți semnificativ solubilitatea medicamentului. Un exemplu de soluție pe bază de surfactant este Taxol (paclitaxel, Sigma-Aldrich, SUA), un medicament

anticancer care este solubilizat în soluție 50% de Cremophor. Alte exemple includ valrubicina în 50% Cremophor și Cyclosporin în 65% Cremophor.

Preparatele tensioactive sunt utilizate ca terapie de substituție pentru tratamentul sugarilor prematuri care suferă de sindromul de detresă respiratorie neonatală (cunoscut și sub denumirea de boală a membranei hialine). O deficiență substanțială a surfactantului pulmonar endogen este principalul factor care contribuie la patologia sindromului de detresă respiratorie. Preparatele de surfactant pulmonar sunt utilizate în combinație cu oxigen suplimentar și ventilație mecanică pentru a facilita schimbul de gaze. Surfactanții exogeni sunt fie derivați de la animale, fie sintetizati. De exemplu, Beractant (extract de bovine modificat), Calfactant (extras din plămânii vițeilor) și Poractant alfa (extract de plămân de porc).

Chapter 7

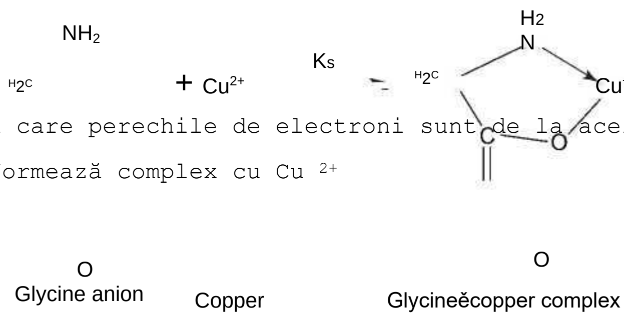
Complexarea

INTRODUCERE

Complexele sau coordonarea rezultă dintr-un mecanism donor-acceptor (donarea de electron acceptant sau mai degrabă o pereche de electroni) sau reacția Lewis acido-bază (donarea de protoni acceptați). Deoarece medicamentele complexe nu pot traversa barierele membranoase naturale, ele reduc rata de absorbție a medicamentului. Compușii care se obțin prin donarea de electroni ionilor metalici cu formarea structurilor inelare se numesc chelați. Compușii care sunt capabili să formeze o structură ciclică cu atomi de metal sunt numiți liganzi.

Atât moleculele biologice, cât și agenții medicinali pot dezvolta structuri chelate prin formarea unei structuri inelare cu un metal prin legături coordonate (adică legături în care perechile de electroni sunt de la același atom).

Exemplu: Glicina formează complex cu Cu^{2+}



Constanta de stabilitate (K_S) reflectă puterea interacțiunii și cu cât constanta este mai mare, cu atât stabilitatea este mai mare.

$$\frac{[Complex]}{[Glicină]\,[Cu^{2+}]}$$

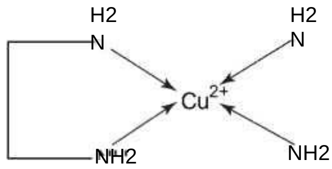
În complex se formează două legături covalente coordonate între glicină și cupru. Atomii de azot și oxigen ai glicinei servesc ca grupări donatoare de electroni, fiecare furnizând o pereche de electroni, în timp ce ionul cupric este acceptorul de electroni.

Grupurile donatoare de electroni sunt aproape întotdeauna limitate la atomi de O, N și S; acceptorii de electroni includ diferite metale bivalente și trivalente, în special cele ale grupului de tranziție. Stabilitatea ionilor metalici în

complex:

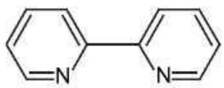
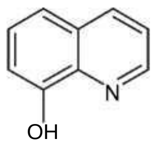
Fe^{3+}, Hg^{2+} > Cu^{2+}, Al^{3+} > Ni^{2+}, Pb^{2+} > Co^{2+}, Zn^{2+} > Fe^{2+}, Cd^{2+} > Mn^{2+} > Mg^{2+} >Ca^{2+}

Un ligand, cum ar fi amoniacul, care are o singură grupare bazică capabilă să se lege de ionul metalic este un ligand neidentat. Un ligand care are mai mult de un situs de legare de bază accesibilă este multidentat, de exemplu, etilendiamină, NH2CH2CH2NH2, este o formă de ligand bidentat și chelați cu Cu (II).



Câteva multidentate importante sunt enumerate în Tabelul 7.1.

Tabelul 7.1 Multidentate

Etilendiamină	NH2CH2CH2NH2
Acid etilendiamină tetra acetic	N (CH2COOH, CH2COOH) — N (CH2COOH, CH2COOH)
Dimetilglioxima	H3CCNOH 
2, 2'-Bipiridină	
1, 10-fenantrolină	
8-hidroxichinolină	

Numărul de inele formate în chelat depinde de grupurile donatoare de electroni. S poate forma inele stabile cu patru membri, O și N pot forma inele cu cinci și șase membri, dar inelele cu cinci membri sunt în general mai stabile. Metalele grele sunt necesare pentru următoarele enzime și componente biomacromoleculare (Tabelul 7.2).

Hormonii importanți care leagă metalele sunt tiroxina, insulina, histamina, epinefrina și norepinefrina . În practica clinică, agenții chelatori au fost utilizați în principal ca antidoturi în intoxicațiile cu metale grele. În principiu, orice agent de chelare cu o valoare K_S suficient de mare in vitro ar putea fi utilizat ca antidot, dar există unele limitări. De exemplu, acidul etilen diamin tetra acetic (EDTA), datorită efectului său puternic de chelare, poate înlocui metalele grele toxice, cum ar fi plumbul și mercurul din celule.

Tabelul 7.2 Metale necesare pentru enzime și componente biomacromoleculare.

S. Nu.	Metal	Componente celulare
1.	Cobalt	Vitamina B12 , carboxipeptidază
2.	Cupru	Enzime oxidaze
3.		Enzime porfirinice, hemoglobulina Molecule de depozitare a fierului (feritină,
4.	Magneziu	Clorofilă
5.	Mangan	Cloroplaste
6.	Molibden	Xantin oxidaza, aldehid oxidaza
7.	Nichel	Urază
8.	Zinc	Oxidaza carbonică, alcool dehidrogenază

strat, dar EDTA nu este foarte selectiv în acțiunea sa, leagă strâns unele metale esențiale, inclusiv calciul. Pentru a preveni pierderea excesivă de calciu din organism în timpul terapiei cu EDTA, este necesar să se administreze acest antidot sub formă de sare disodica de calciu. Deficiența de fier, anemia, pot fi tratate folosind complexul de fier al EDTA în locul sulfatului feros sau gluconatului feros. Anemia pernicioasă este tratată eficient folosind vitamina B12 , un complex de cobalt natural. Deferoxamina este un antidot extrem de selectiv , care chelatează puternic fierul în otrăvirea cu fier. Dimercaprol (BAL) este utilizat în tratamentul intoxicației cu plumb. L -P enicilamina este utilizată în tratamentul cuprului și al bolii Wilson.

CH_3

H_2C CH CH_2 OH H_3C C CH COOH

SH SH Dimercaprol SH NH_2

L-Penicillamine

H_2N $(CH_2)_5$ N C $(CH_2)_2$ C NH $(CH_2)_5$ N C $(CH_2)_2$ C NH $(CH_2)_5$ N C CH_3

OH O O OH O O OH O

Deferoxanmină

Se crede că numeroși agenți antimicrobieni și antineoplazici își exercită acțiunea prin intermediul unor formațiuni complexe cu perechi de baze ADN. Aceste molecule de medicament sunt compuși aromatici planari mari și pot fi inserați între ansamblurile de perechi de baze plane de pe dubla helix ADN. Acest tip de interacțiune moleculară inserată se numește intercalare. Medicamentele de intercalare includ etidio, quinacrina, proflavina, daunorubicina, adriamicină și actinomicina D.

Reacțiile adverse nedorite sunt cauzate de medicamentele care chelați cu metale. Un efect secundar al hidralazinei, un agent antihipertensiv, este formarea

de anemie, iar aceasta se datorează chelarii medicamentului cu fier. 8-Hidroxichinolina și analogii săi acționează ca agenți antibacterieni și antifungici prin complexarea cu fier sau cupru.

Chapter 8

Caracteristicile sterice ale medicamentelor

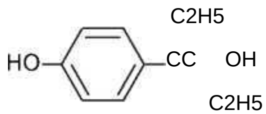
INTRODUCERE

Activitatea biologică potențială a unei molecule de medicament țintită depinde numai de caracteristicile sale fizico-chimice și cuprinde în esență natura și tipul de fragmente funcționale și, de asemenea, aranjarea spațială a unor astfel de grupuri în molecule. Interesant este că corpul uman însuși reprezintă un mediu asimetric, în care moleculele de medicament interacționează cu proteinele și macromoleculele biologice (receptorii). Prin urmare, este practic important și necesar ca fragmentele funcționale decisive să fie localizate strategic în raport cu regiunea spațială exactă care înconjoară molecula de medicament țintă, astfel încât să permită interacțiunile de legătură cruciale și productive în special cu receptorul, realizând astfel potențial efectul farmacologic dorit. Este, totuși, pertinent să se precizeze aici că adaptarea corectă a orientării corecte 3D a fragmentelor funcționale dintr-o substanță medicamentoasă poate duce în cele din urmă la formarea unei interacțiuni extrem de viabile și rezonabil de puternice cu receptorul său.

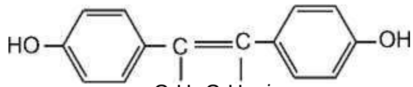
Factorii sterici determinați de stereochimia suprafeței situsului receptor și de cea a moleculelor de medicament sunt, prin urmare, de importanță primordială în determinarea naturii și eficienței interacțiunii medicament-receptor. Medicamentul trebuie să se apropie și să se potrivească strâns în suprafața receptorului pentru a evoca acțiunea farmacologică. Prin urmare, medicamentul trebuie să posede un grad ridicat de specificitate structurală sau selectivitate stereo. Multe medicamente prezintă selectivitate stereo, deoarece în mare parte legăturile receptorilor sunt macromolecule biologice optic active, cum ar fi proteinele, polinucleotidele sau glicolipidele.

De exemplu, stilboesterolul dietil există în două forme stereoizomerice fixe, iar *trans-* dietilstilboestrolul este estrogenic, în timp ce izomerul *cis* este doar 7% activ. În *trans-* dietilstilbostrol, interacțiunea prin rezonanță și interferența steară minimă tind să mențină cele două inele aromatice și atomul de carbon de

etilenă de legătură în același plan.



trans-Diethylstilboestrol



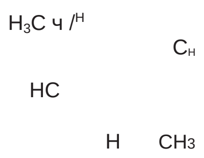
cis-Diethylstilboestrol

În izomerii geometrici, izomerii *cis* și *trans diferă prin proprietățile lor fizice și chimice.* Prin urmare, distribuția în mediul biologic este diferită.

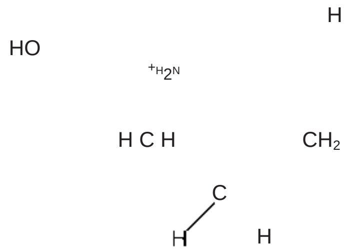
Izomeri conformaţionali

Diferite aranjamente în spaţiu pentru atomi sau grupuri în legături simple se numesc conformaţii. Rotaţiile în jurul legăturilor permit interconversia conformerelor (izomeri conformaţionali). Bariera energetică dintre izomeri este adesea suficient de mare pentru existenţa şi reacţia lor independentă. Diferenţele în reactivitatea grupurilor funcţionale sau interacţiunea cu receptorii biologici se pot datora diferenţelor în cerinţele sterice ale receptorilor.

Lanţurile deschise de atomi formează o parte importantă a multor molecule de medicament. Barierele energetice în calea rotaţiilor libere ale lanţurilor sunt prezente din cauza interacţiunilor atomilor nelegaţi, de exemplu, atomii tind să se poziţioneze în spaţiu astfel încât să ocupe poziţii eşalonate, fără doi atomi direct unul faţă de celălalt (eclipsaţi). Interacţiunile nelegate în lanţurile de polimetilen tind să favorizeze cele mai extinse anticonformaţii, deşi există şi unele dintre conformaţiile gauche parţial extinse. Izomerii conformaţionali prezintă diferenţe semnificative în activităţile biologice.

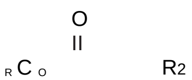


n-Butane anti conformation

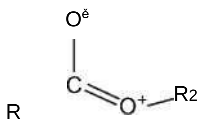


3-Amino-*n*-propanol eclipsed conformation

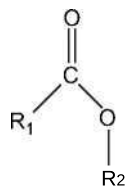
Stabilized planar structure of esters



Antistablized

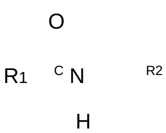


Resonance stabilized

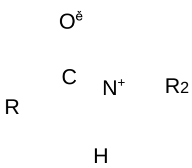


Gauche

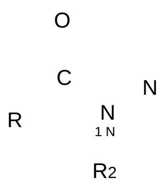
Stabilized planar structure of amides



Antistabilized



Resonace stabilized

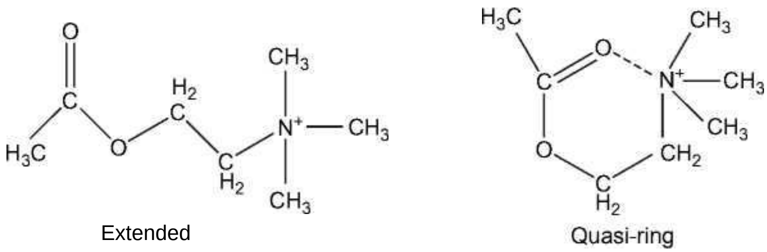


Gauche

Energia potenţială de interacţiune a ionului trimetil amoniu şi a grupării acetoxi este cea mai scăzută în conformaţia eşalonată (numită şi, deşi în mod eronat, *trans* sau transoid) şi cea mai mare atunci când cele două grupuri sunt eclipse (

conformație *cis sau cisoid).* S-a sugerat că acetilcolina interacționează cu receptorul muscarinic în conformație eșalonată complet extinsă și interacționează cu receptorul nicotinic în pliat (gauche)

conformaţie. Pentru a studia relaţia dintre posibilele conformaţii ale analogilor rigizi ai acetilcolinei și efectele lor biologice au fost utilizaţi analogi rigizi conformaţional ai acetilcolinei. Izomerii *cis* și *trans* ai iodurii de 2-acetoxi ciclopropil trimetil amoniu sunt doi astfel de compuși. Izomerul (+) – *trans* în care atomul de azot cuaternar și grupările acetoxi sunt ţinute depărtate într-o formă care se aproximează cu cea a conformaţiei extinse a acetilcolinei s-a dovedit a fi aproape echipat cu acetilcolină la receptorul muscarnic, dar prezintă o activitate nicotină mică. Este ușor hidrolizată de acetil colinesteraza. În schimb (+) – izomerul *cis* nu a prezentat practic nicio activitate la receptorul nicotinic sau musca rinic. Rezultatele indică faptul că acetilcolina are o conformaţie eșalonată la receptorii muscarinici.



Acetylchloine

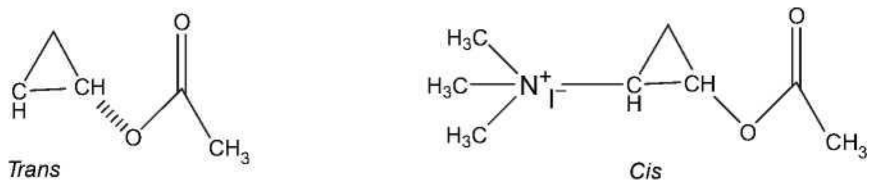
H3C

H3CN +

eu ĕ

H3C

Iodură de 2-acetoxi ciclopropil trimetilamoniu



Conformație acetilcloină

Izomeri optici

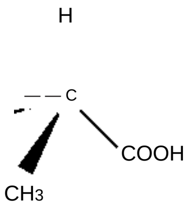
Izomerii optici au fost clasificaţi în continuare ca enantiomeri și diastereoizomeri.

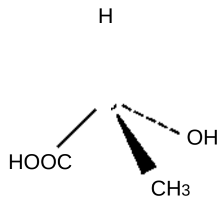
ENANTIOMERII

Dacă patru atomi sau grupuri diferiţi sunt atașaţi la cele patru colţuri ale unui tetraedru obișnuit, atunci molecula este asimetrică și poate exista în două forme. Structura tridimensională nu poate fi suprapusă una peste alta și, prin urmare, sunt diferite, chiar dacă reprezintă același aranjament structural al atomilor. Ele poartă o relaţie între ele, corespunzătoare a ceea ce există între un obiect și imaginea lui în oglindă. Moleculele de imagine în oglindă nu sunt superpozabile și se numesc enantiomeri.

Un atom de carbon tetraedric care poartă patru grupuri care sunt toate diferite,

prin urmare, trebuie să constituie invariabil un centru de asimetrie și să permită două aranjamente ale grupurilor în spațiu. Această asimetrie necesită existența a doi izomeri identici din toate punctele de vedere, cu excepția proprietăților optice. De exemplu, acid lactic - acid 2-hidroxi propanoic.

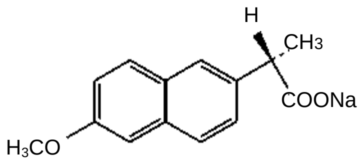




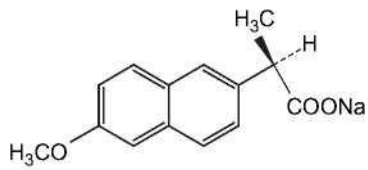
(+)Lactic acid Mirror (ě)Lactic acid

Un compus chiral care conține un centru asimetric are doi enantiomeri. Deși fiecare enantiomer are proprietăți chimice și fizice identice, ele pot avea activități fiziologice diferite, cum ar fi interacțiunea cu receptorul, metabolismul și legarea de proteine.

Exemple de enantiomeri care au activitate biologică variabilă sunt următoarele:



(S)(+)ěNaproxen de sodiu
Activ ca analgezic, antipiretic și antiinflamator



(R)(–)–Naproxen sodium
Inactive

Mulți izomeri optici prezintă variații în intensitatea proprietăților lor biologice. De exemplu,

(−) Hiosciamina este de 15-20 de ori mai activă ca midriatic decât (+) Hiosciamina.

(−) Hioscina este de 16-18 ori mai activă decât (+) hioscina.

(−)Epinefrina este de 12-15 ori mai activă ca vasoconstrictor decât (+) epinefrina.

(−)Izoprenalina este de 800 de ori mai activ bronhodilatator decât (+) izoprenalina.

(+) Nici homoepinefrina este de 160 de ori mai activă ca presor decât (−) nici homoepinefrina.

(+)Aminoacizii sunt dulci, în timp ce (−) −aminoacizii sunt fie fără dulce, fie amar.

Acidul (+) ascorbic are proprietăți antiscorbutice bune, în timp ce acidul (−) nu are niciuna.

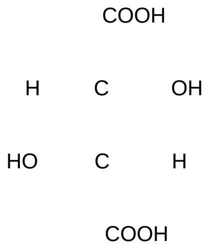
(S) Talidomida este mai teratogenă decât (R) talidomida.

DIASTEREOMERI

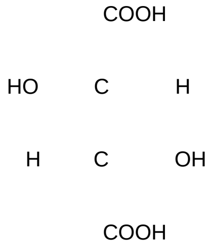
Acidul tartric este un exemplu de compus având doi atomi de carbon asimetrici similari, deoarece fiecare atom de carbon are atașat un atom de hidrogen, o grupare

hidroxil, o grupare carboxil (grupare CH OH COOH). Dacă reprezentăm configurațiile a două imagini în oglindă despre fiecare atom de carbon asimetric, atunci structurile sunt reprezentate ca enantiomeri ai acidului d- și l-tartric.

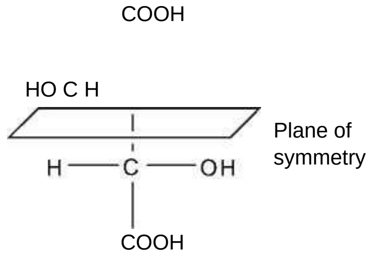
Este posibilă o a treia structură, care posedă un plan de simetrie (achiral) și este, prin urmare, optic inactivă. Astfel de molecule sunt denumite mezoforme. Relația stereoizomerilor (1) și (2) sunt enantiomeri, dar (1) și (3) nu sunt enatiomeri, se numesc diastereomeri. Acești stereoizomeri nu sunt



dě(+)ětartaric acid

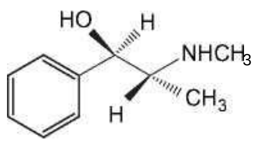


lě(ě)ětartaric acid

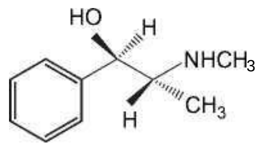


Meso tartaric acid (optically inactive)

imaginile în oglindă, spre deosebire de enantiomeri, dar diastereomerii posedă proprietăți fizice și chimice diferite. Exemple de diastereomeri care au activitate variabilă sunt următoarele:



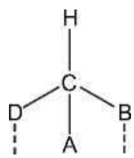
(ě)ěPseudo ephedrine
Inactive



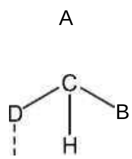
(ě)ěEfedrină
SNC-Acțiune de stimulare;
OTC-Remedii pentru răceală, alergii și astm

Motivele din spatele activității variate a izomerilor optici

Diferența se datorează interacțiunii atomului de carbon asimetric al moleculei cu receptorii stereo specifici . Conform ipotezei Easson-Stedman, dacă ionii de legare sunt specifici pentru un enantiomer, atunci trebuie să aibă loc o atașare în trei puncte între enantiomer și suprafața asimetrică a receptorului, deoarece doar unul dintre enantiomeri se va potrivi, iar celălalt este capabil doar de o atașare în două puncte, așa cum se arată în Figura 8.1.



dab
Atașare în trei puncte
la dreapta Enantiomer (Eutomer)

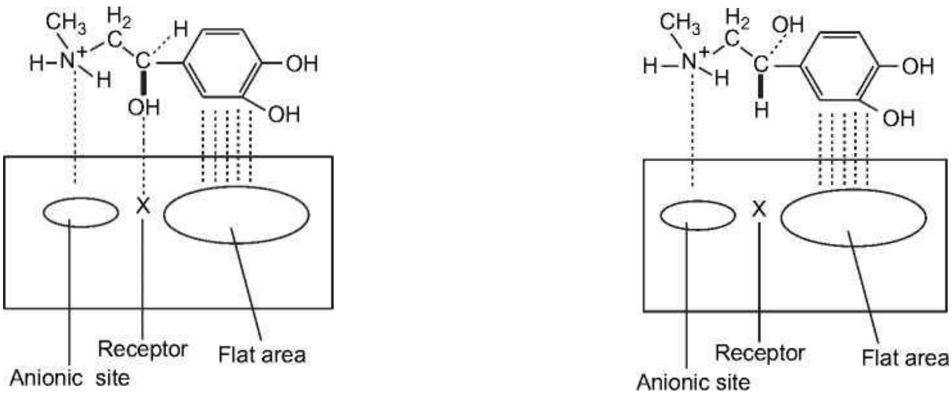


dab
Two-point fit wrong
Enantiomer(Distomer)

Figura 8.1 Activitatea variabilă a izomerilor optici.

LEGAREA ENANTIOMERILOR LA RECEPTORI

Enantiomerul (Fig. 8.2) care are o afinitate mare pentru receptor se numește eutomer, în timp ce cel cu afinitate mai mică se numește distomer. Raportul de activitate al eutomerului și al distomerului se numește raport eudismic.



(ě) epinephrine
Three-point attachment with receptor

(ě) epinephrine
Two-point attachment with receptor

Figura 8.2 Legarea epinefrinei cu receptorul.

Exemple de principiu Easson-Stedaman: pentru epinefrină, inelul benzenic, hidroxil benzilic și amina protonată se leagă de regiunea hidrofobă sau aromatică, de situsul anionic și de centrul de legături de hidrogen al receptorului.

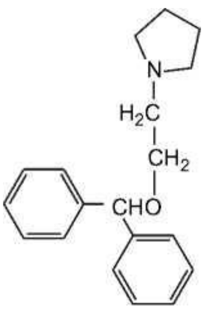
Chapter 9

Bioizosterism

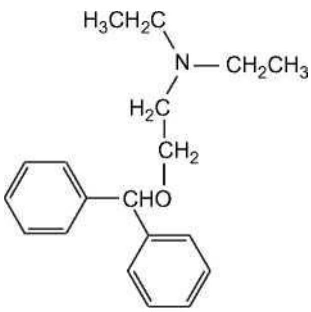
INTRODUCERE

Izosterismul este de o importanță vitală pentru chimiștii medicinali, deoarece caracteristicile biologice ale izosterilor par a fi similare; mai frecvent decât caracteristicile fizice sau chimice. Având în vedere numeroasele aplicații avantajoase ale izosterismului în rezolvarea eficientă a problemelor biologice, Friedman a propus următoarea definiție a bioizosterismului - fenomenul prin care compușii se potrivesc de obicei cu cea mai largă definiție a izosterilor și posedă același tip de activitate biologică.

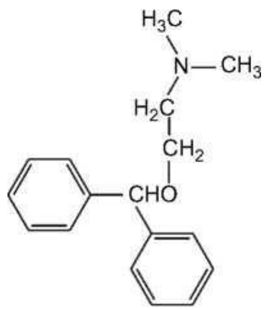
De exemplu, printre antihistaminice este întotdeauna preferabil să existe substituenți compacti mici pe azotul terminal.



(A) Pyrrolidone analogue



(B) Diethyl analogue



(C) Dimethyl analogue

În cei trei analogi structurali menționați mai sus, s-a observat că „A” posedă o activitate de două ori mai mare decât „C”, în timp ce a prezentat o activitate de multe ori mai mare decât cea a analogului dietilamino cu lanț deschis.

S-a observat în mod corespunzător că este mai mult sau mai puțin dificil să se coreleze proprietățile biologice *față de* proprietățile fizico-chimice moștenite de anumiți atomi individuali, grupuri funcționale sau molecule întregi, în virtutea faptului evident și stabilit că o mulțime de parametri fizici și chimici sunt implicați simultan și, prin urmare, este extrem de dificil de cuantificat în mod justificat.

Pe lângă relațiile mai simple, de exemplu, izosterismul nu întârzie în mod invariabil între diferitele varietăți de sisteme biologice care sunt adesea întâlnite cu agenții medicinali. Cu alte cuvinte, o înlocuire izoterică specifică

într-un anumit sistem biologic poate fie să funcționeze, fie să eșueze ca răspuns la celălalt. Astfel, bioizosterii au fost explicați în continuare după cum urmează: bioizosterii sunt grupuri (funcționale) sau molecule care au asemănări chimice și fizice producând proprietăți biologice în general similare.

CLASIFICARE

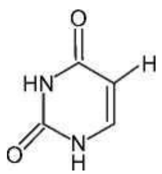
Bioizosterii sunt clasificaţi în următoarele două tipuri:

1. Bioizosterii clasici
2. Bioizosteri neclasici

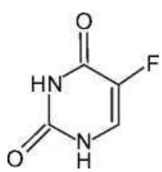
Bioizosterii clasici: Bioizosterii clasici au asemănări în formă și configurație electronică a atomilor, grupurilor și moleculelor, pe care le înlocuiesc. Aplicațiile reale ale bioizosterilor în proiectarea cu succes a unei anumite molecule date care interacționează cu un anumit receptor este un exemplu flagrant și foarte adesea fie eșuează, fie anulează caracteristicile biologice într-un alt mediu. Prin urmare, este pertinent să afirmăm în acest moment că utilizarea logică a înlocuirii biologice (clasice sau neclasice) în proiectarea unei noi molecule de medicament ţintă depinde exclusiv și semnificativ de sistemul biologic specific aflat sub investigație critică. Prin urmare, nu există linii directoare predeterminate, bine stabilite, previzibile, dure și rapide, sau reguli generalizate stabilite care ar putea fi utile unui chimist medicinal pentru a afecta înlocuirea biosterică în mod câștigător spre o activitate biologică îmbunătățită. Diverse bioizosteri clasici cu exemplele lor adecvate sunt enumerate după cum urmează:

i. Atomi și grupări monovalente

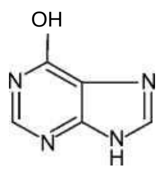
F, H
OH, NH
F, OH, NH sau CH3 pentru H
SH, OH
CI, Br și CF 3



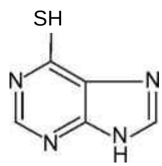
Uracil



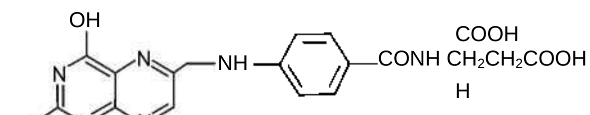
5-Flurouracil



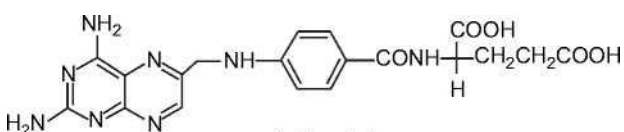
Hypoxanthine



6-Mercaptopurine



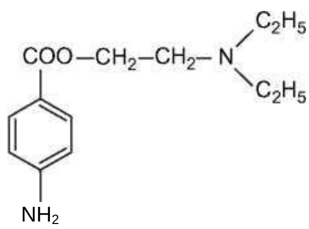
Folic acid



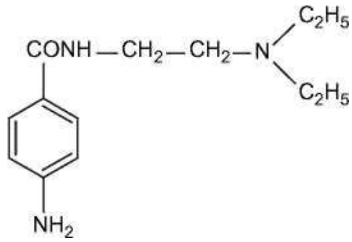
Aminopterin

ii. Atomi și grupări divalente

−C=S,−C=O, −C=NH, −C=C−



Procaine



Procainamide

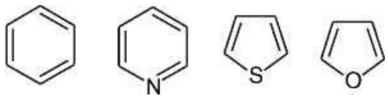
iii. Atomi și grupări trivalente

−CH =, −N =
−P =, −As =

iv. Atomi și grupări tetravalente

=N $^{+}$ =, =C=, =P $^{+}$ =, =As $^{+}$ =

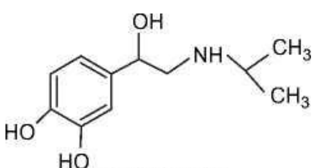
v. Echivalente de inel



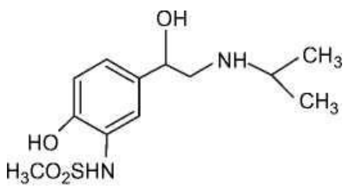
Bioizosteri neclasici: nu se supun definiției sterice și electronice a izosterilor clasici. De asemenea, nu au același număr de atomi ca înlocuitori. Deși, multe dintre aceste fragmente funcționale se comportă practic ca una, ele au una dintre următoarele trăsături caracteristice, cum ar fi

- proprietăți electronice
- proprietăți fizico-chimice
- amenajări spațiale
- fragment funcțional critic pentru activitatea biologică

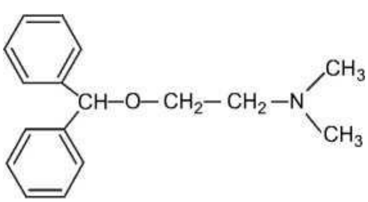
1. Grupuri interschimbabile



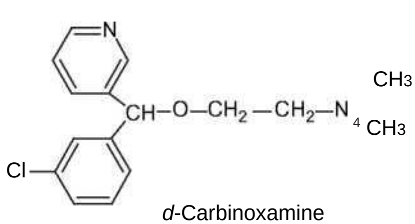
Isoproterenol



Soterenol

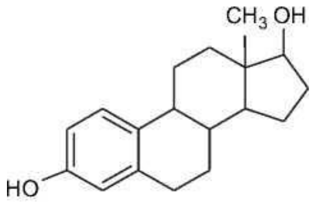


Diphenhydramine

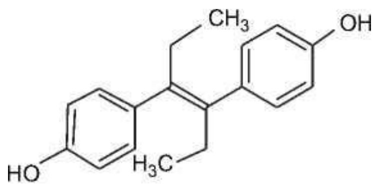


d-Carbinoxamine

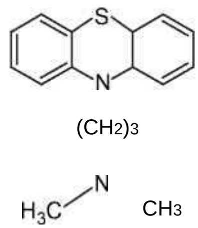
2. Structura ciclică versus neciclică



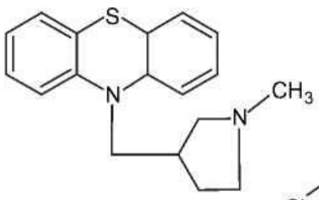
Estradiol



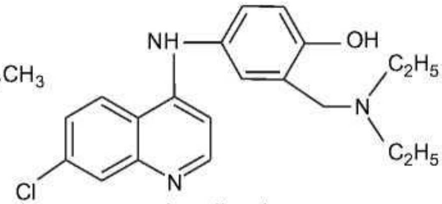
Diethylstilbestrol (*trans*)



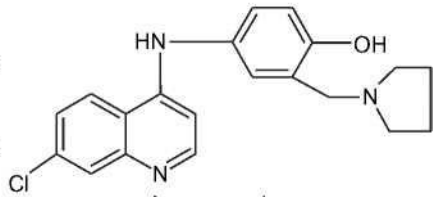
Promazine



Methdilazine



Amodiaquine



Amopyroquine

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Descrieți importanța proprietăților fizico-chimice asupra activității biologice a moleculelor de medicament.
2. Enumerați diferitele proprietăți fizico-chimice ale unei molecule de medicament care influențează activitatea biologică și descrieți în detaliu următoarele:
   (a) Legături de hidrogen și (b) Ionizare
3. Scrieți pe scurt despre următoarele proprietăți fizico-chimice și influența lor asupra activității biologice a medicamentelor
   (a) Potențial redox (b) Activitate de suprafață
4. Ce este bioizosterismul? Scrieți aplicațiile sale în proiectarea unei molecule de medicament noi și puternice.
5. Scrieți o scurtă notă despre caracteristicile sterice ale medicamentelor și efectele acestora asupra activității biologice.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.) . *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey:

John Wiley, 2007.

2. Block JH și Beale JM. *Manualul lui Wilson Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică* (edn a 11-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2004.

3. Craig JC, Tate ME, Donovon FW și Rogers WP. 'Constituţia chimică și activitatea antihelmintică-V. Alcoxi și clorofenotiazine'. *J Med Pharm Chem* 2: 669–90, I960.
4. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2005.
5. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
6. Reist EJ, Hamlow HP, Junga IG, Silverstein RM, Baker BR. 'Agenţi potenţiali anticancer.1 XXXIV. Analogi nonredox ai riboflavinei. Partea I. Studii de model'. *J Org Chem* 25: 1368–378, 1960.

SECȚIUNEA II

PROIECTAREA MEDICAMENTELOR

Capitolul 1

Concepte de design de medicamente

INTRODUCERE

Descoperirea sau proiectarea de noi medicamente necesită un proces de proiectare împreună cu tehnicile sintetice, metodele de administrare, dezvoltarea de teste și proceduri ulterioare pentru a stabili farmacodinamia și evaluarea toxicologică a acestora. Diversitatea în chimia sintetică este în continuă creștere ca urmare a creșterii numărului de compuși chimici, care necesită o secvență de module de screening cu un consum adecvat de timp și declarații pe propria răspundere puțin succes. Aceste consecințe au făcut necesară descoperirea posibilităților de dezvoltare a unor abordări noi, logice și științifice în descoperirea de noi molecule sau medicamente și a ajuns să fie cunoscută sub numele de proiectare de medicamente.

Proiectarea medicamentelor este o disciplină avansată integrată, în care o moleculă activă biologic este produsă prin sinteză chimică urmată de o evaluare a activității sale și de studii toxicologice cu limitarea screening-ului prin încercare și eroare. În sens mai larg, implică evaluarea aleatorie a congenerilor produși din molecula de plumb fie prin implementarea unor tehnici personalizate, fie prin aplicarea conceptelor de bază ale proprietăților fizico-chimice pentru a produce o moleculă capabilă.

PROIECTAREA ANALOGILOR ȘI PRODUGURILOR

Proiectarea medicamentelor implică dezvoltarea analogilor și promedicamentelor prin unele modificări chimice din molecula plumb sau dintr-un compus părinte prin modificarea transformării scheletului carbonului sau prin sinteza compușilor aceluiași nucleu cu diferite substituții. Analogii pot fi sintetizați și prin schimbarea poziției grupului de substituție. De exemplu, sinteza *trans* – dietilstilbosterolului prin modificarea estradiolului a produs o activitate estrogenică mai bună decât cea din urmă.

Termenul promedicament implică un derivat adecvat al unui medicament. Promedicamentele sunt descoperite prin screening-ul metaboliților activi după biotransformarea in vivo care sunt formați din compușii părinte. De exemplu, fenilbutazona este transformată în oxifenbutazonă prin reacție de hidroxilare mediată de reacția metabolică de fază I (nesintetică).

PROIECTAREA PLUMBULUI ȘI DECOPERIREA PLUMBLOR

Conceptul de descoperire a plumbului are în vedere două procese de investigație. Sunt:

1. **Explorarea pistelor:** căutarea de noi molecule.
2. **Exploatarea lead-urilor:** evaluarea, modelarea chimică și extinderea lead-urilor.

Descoperirile de medicamente fără piston sunt puține la număr. Cele mai proeminente exemple includ penicillium și librium. Librium este primul tranchilizant cu benzodiazepine. O serie de chinazoline-3-oxizi au fost sintetizate de Leo Sternbach la Roche într-un nou program de dezvoltare a tranchilizantelor. Niciuna dintre molecule nu a produs activitate farmacologică sigură. Una dintre moleculele care au fost omise și identificate în timpul curățării în laborator, sa dovedit a avea activitate probabilă și din punct de vedere chimic a fost benzodiazepină-4-oxid. A produs clorometil chinazolin-3-oxid cu metilamină. Această identificare a plumbului a fost exploatată în continuare pentru a dezvolta analogi puternici, cum ar fi diazepamul, care s-a dovedit a fi de 10 ori mai puternic decât plumbul.

Abordări ale descoperirii lead-urilor

Identificarea plumbului necesită o serie de evaluări biologice a moleculelor de plumb. Odată ce, după identificare , poate fi modificat structural, potența și activitatea sunt îmbunătățite.

SCREENING ALEATORIU

Compușii întregi sintetizați sau orice constituenți chimici obținuți din produse naturale sunt evaluați în serie pentru componentele lor biologic active. Astfel, screening-ul aleatoriu poate produce medicamente active neașteptate. Prin această metodă au fost găsite antibiotice, cum ar fi streptomicina, tetramicină și metaboliți fungici, cum ar fi lovastatina și ciclosporinele. Această abordare necesită mai multă forță de muncă și este costisitoare și consumatoare de timp, iar rata de succes este considerabil scăzută.

SCREENING NON-ALEATORIU

În această metodă, numai compușii care posedă schelete structurale similare au fost evaluați din proprietățile lor particulare.

STUDII FARMACOCINETICE

Biotransformarea are loc ca soartă prin metabolizarea enzimelor. Pentru a dezvolta

noi piste, metabo litele sau compușii biotransformați sunt studiati pentru proprietățile lor și se așteaptă ca astfel de studii să evalueze activitatea dintr-o comparație cu molecula părinte. De exemplu, descoperirea sulfanilamidei este raportată prin studiile metabolice ale prontosilului.

STUDII FARMACODINAMICE

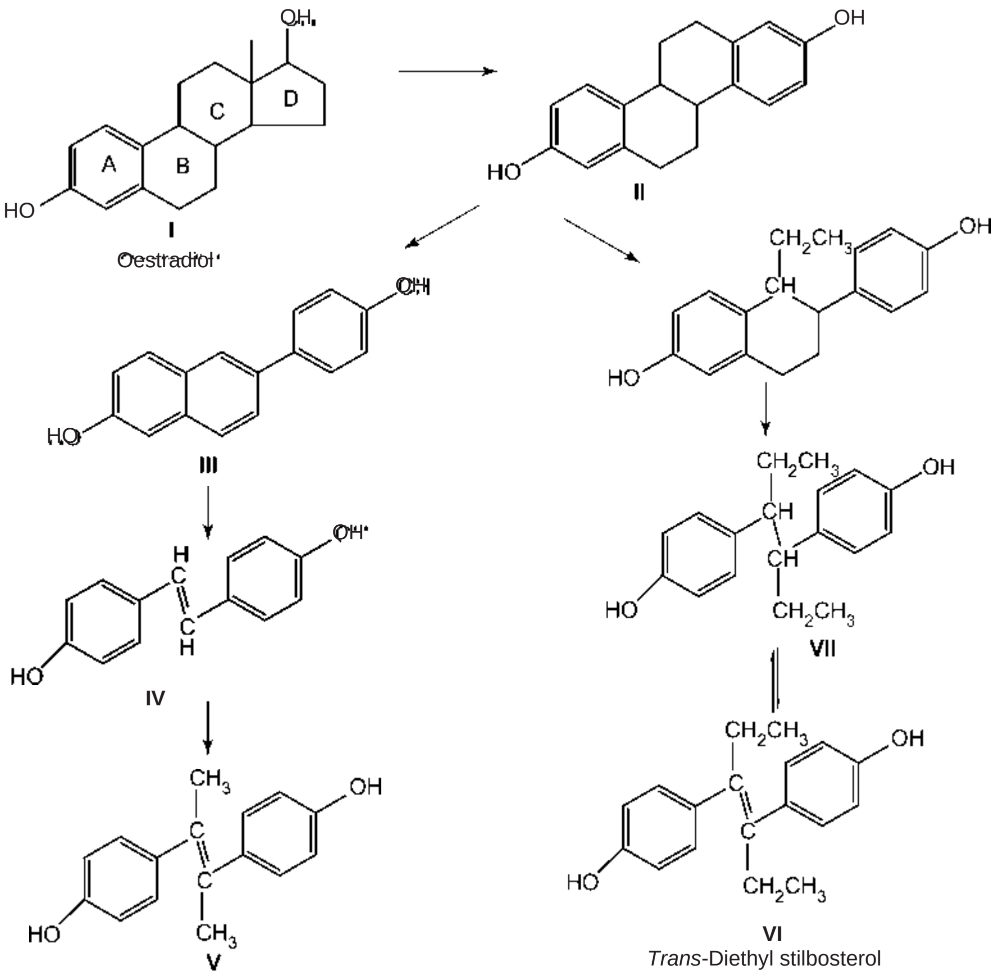
Efectele în afară de acțiunile terapeutice, adică efectele secundare pot duce la descoperirea unei noi molecule cu unele modificări structurale apreciabile. De exemplu, sulfonamida utilizată special pentru tratamentul febrei tifoide a scăzut drastic nivelul zahărului din sânge. Această acțiune exercitată a condus la găsirea unui fragment aril sulfonil tiouree responsabil pentru scăderea nivelului de glucoză din sânge. Derivații amino-alchil ai iminodibenzilului au fost sintetizați ca analgezici, sedative și antihistaminice, care s-au dovedit a avea acțiune antidepresivă. Acest lucru duce la sinteza multor antidepresive triciclice.

Proiectarea medicamentelor prin disjuncție

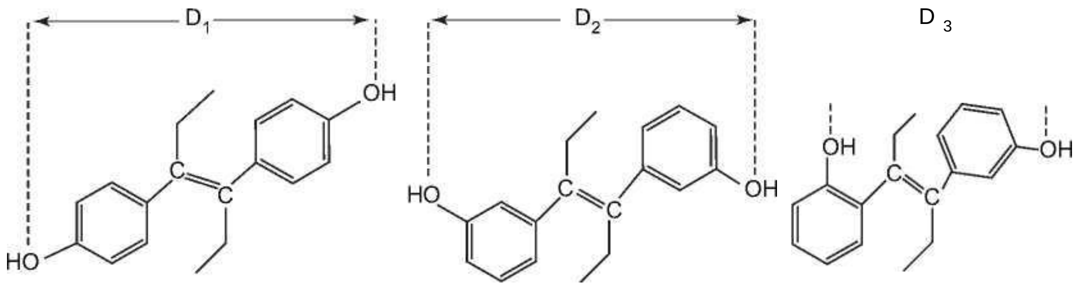
Disjuncția vine în formularea sistemică a analogilor unui agent prototip, în general, către produse mai simple din punct de vedere structural, care pot fi transportate ca cvasi-replice sau parțiale ale agentului prototip. Aceasta este folosită prin diferite metode, adică

- Dezlegarea anumitor legături.
- Înlocuirea sistemului ciclic aromatic cu legăturile saturate.
- Eliminarea dimensiunii porțiunii de hidrocarbură a moleculei părinte.
- Deciclarea oricărui sistem inelar.
- Ciclizarea lanțurilor de hidrocarburi.

De exemplu, studiul estrogenic al estradiolului prin proiectarea medicamentelor prin disjuncție a produs molecule de succes de *trans* –dietilstilbosterol.



Disjuncția diferitelor etape în proiectare de la II la III și la IV nu a produs succesiv o moleculă de încredere, dar a reușit eliminarea totală a inelului B și C din estradiol (I). Prin trasarea curbei de răspuns, activitatea maximă din serie a fost atribuită *trans*-dietilstilbosterolului (D_1) iar posibilitatea reducerilor de activitate depinde de distanța dintre două grupări hidroxil.



$D_1 > D_2 > D_3$ [D_1= 14.5˚

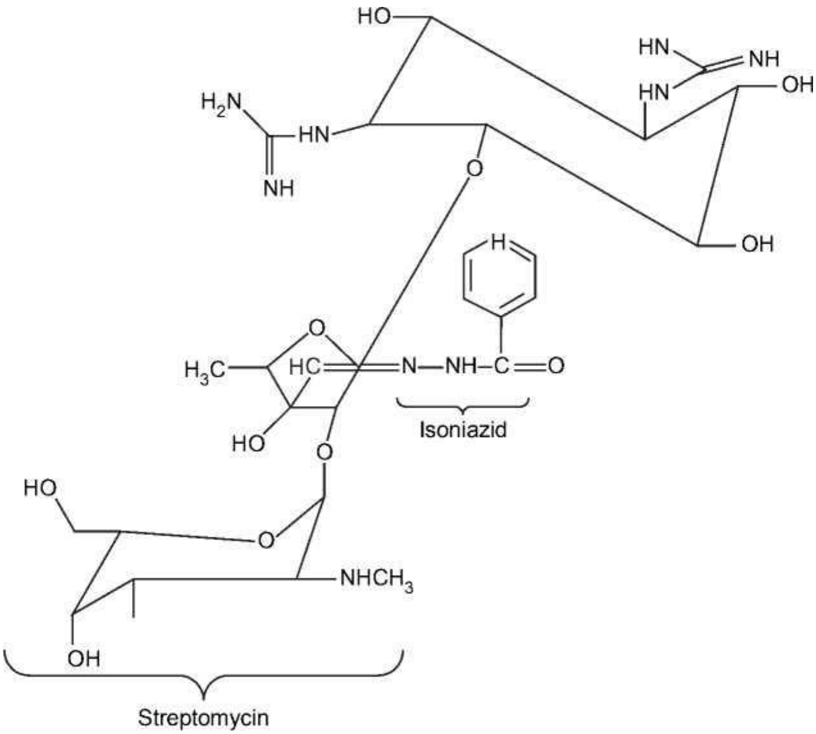
Proiectarea medicamentelor prin conjuncție

În această metodă, este utilizată o formulare sistemică de analogi ai unui agent prototip. În general, fragmentele în principal amestecate sunt derivate prin conjuncția a două molecule farmacoforeice. Un exemplu în acest sens sunt agenții de blocare a ganglionilor și dezvoltarea sa se bazează pe principiul fragmentelor mixte. Acetilcolina este un neurotransmitator, care actioneaza ca un stimulent muscarnic parasimpatic si produce modificari apreciabile in functiile ganglionare; în timp ce, hexametoniul este un blocant ganglionar și are doar o acțiune ușoară la terminațiile parasimpatice postganglionare și produce un grad ridicat de blocare ganglionară. Evaluarea fragmentului Muscarnic la studierea în relație cu un anumit tip de structură biquartenar , de exemplu, hexametoniu, sugerează prompt următorul design propus, astfel, întruchipând fragmentul ganglionar și fragmentul Muscarnic într-o singură moleculă. Este, totuși, pertinent să menționăm aici că distanța internitrogenă constituie în esență un factor important în multe dintre seriile de săruri *bis* cuaternare care posedă activitate de blocare ganglionară. Merită când distanța este mai mult sau mai puțin aceeași cu cea din hexametoniu. Cu toate acestea, sinteza reală și evaluarea farmacologică a analogului hexametil conjuncționat relevă prezența atât a unui stimulent muscranic slab, cât și a unei bune acțiuni de blocare ganglionară.

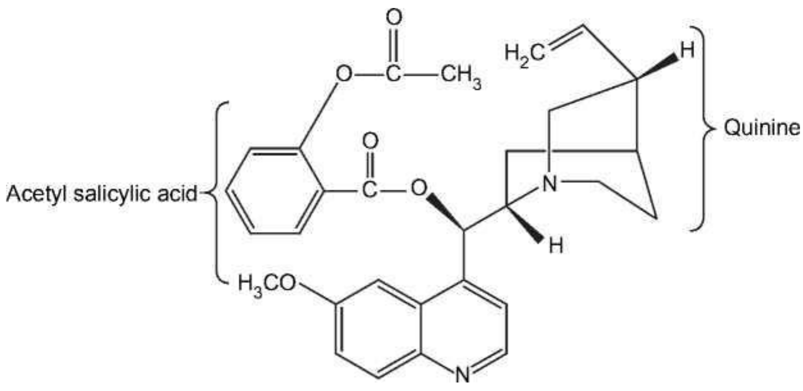
HIBRIDIZAREA MOLECULARĂ ÎN PROIECTAREA MEDICAMENTELOR

Hibridizarea moleculară întruchipează în esență sinteza noilor rase de agenți bioactivi proiectate strategic din doi sau mai mulți compuși având caracteristici diferite cu ajutorul sintezei legăturilor covalente. În 1886, Necki a exploatat proprietățile benefice ale fenolilor și acizilor carboxilici care posedă caracteristici antibacteriene puternice în proiectarea unor molecule de medicamente mai noi, cu activități farmacologice mai bune și îmbunătățite prin esterificare simplă.

Exemplul 1 . O moleculă de streptomicină și o moleculă de izoniazidă prin intermediul unei legături duble puternice între „C" și „N" formează o moleculă hibridizată prin eliminarea unei molecule de apă. Această moleculă hibridizată prezintă activitate antibacteriană și tuberculostatică potențată semnificativ.



2. Hibridizarea acidului acetilsalicilic (antipiretic) și chininei (antimalaric) pentru a pierde o moleculă de apă pentru a forma o moleculă hibridizată pentru un medicament antimalaric puternic cu activitate antipiretică și analgezică substanțială.



ABORDAREA RAȚIONALĂ A PROIECTULUI DE MEDICAMENT

Există multe abordări ale proiectării medicamentelor în relație cu parametrii fizico-chimici și caracteristicile electronice luate în considerare pentru proiectarea unui medicament. Acestea sunt după cum urmează:

1. **Abordare cu mecanica cuantică:** Aceasta, numită și mecanică ondulatorie, cuprinde proprietățile fizice fundamentale ale unei molecule. Acestea includ proprietățile protonilor, neutronilor și electronilor , care sunt explicate de mecanica cuantică. Baza naturii moleculei medicamentului este alterată de modificări chimice ale caracteristicilor electronice.
2. **Abordare cu teoria orbitalului molecular:** Această abordare descrie schimbarea proprietăților care se va face prin modificarea orbitelor. Pe baza acestui fapt, electronii prezenți în molecule sunt legați cu orbitali pentru a schimba caracteristica electronică. Abordarea orbitală moleculară este modificarea sarcinilor electronice, evidențiată din investigarea a trei anestezice inhalatorie volatile, și, de asemenea, asupra conformației moleculare, așa cum sa studiat în ceea ce privește acetilcolina, în ceea ce privește lungimile și unghiurile legăturilor, inclusiv unghiurile de torsiune. Aceste interpretări sunt efectuate prin metode de calcul în ceea ce privește relația de activitate structurală (SAR).
3. **Abordare cu conectivitate moleculară:** se bazează pe caracteristicile structurale ale unei molecule. Toți parametrii seterici și electronici variază în funcție de configurația lor. Acestea includ ciclizarea, nesaturarea, prezența heteroatomului, ramificarea scheletului și poziția în molecule cu ajutorul indicilor numerici și a seriei de atașamente funcționale.
4. **Abordarea energiei libere liniare:** Abordarea energiei libere lineare s-a bazat pe selectarea parametrilor fizico-chimici ai unei molecule cu o activitate biologică specifică. Însă activitatea biologică poate varia în raport cu proprietățile fizico-chimice ale medicamentului sau moleculei și nu asigură un succes prompt, dar poate dezvălui unele caracteristici benefice privind moleculă.

Capitolul 2

Receptorii

INTRODUCERE

Unul dintre principiile de bază ale farmacologiei este că moleculele de medicament exercită o anumită influență chimică asupra unuia sau mai multor constituenţi ai celulelor pentru a produce un răspuns farmacologic. Desigur, moleculele dintr-un organism sunt mult depășite numeric, dar moleculele de medicament ar trebui să fie doar distribuite la întâmplare pentru a avea șansa de a interacționa cu orice anumită clasă de proteine. Activitatea biologică este studiată prin înțelegerea naturii situsurilor de legare și a mecanismului prin care are loc asocierea moleculelor de medicament. Există patru proteine regulatoare ţintă primare care sunt implicate în mod obișnuit în interacțiunile medicamentoase pentru a produce acțiuni farmacologice. Sunt enzime, molecule purtătoare, canale ionice și receptori.

Termenul receptor sau substanță receptivă a fost folosit pentru a desemna o regiune mică de macromoleculă, care poate fi o enzimă izolabilă, un compus structural și funcțional al unei membrane celulare sau o substanță intracelulară specifică, cum ar fi o proteină sau un acid nucleic. Ocuparea unui receptor de către o moleculă de medicament poate duce sau nu la activarea receptorului. Activările au ca rezultat răspunsuri tisulare. Legarea și activarea reprezintă cele două etape în generarea răspunsului mediat de receptor de către un agonist. Dacă un medicament se leagă de un receptor provocând activarea și, prin urmare, împiedică legarea agonistului, acesta este denumit antagonist al receptorului, în timp ce tendința acestuia odată legat de a activa receptorul este indicată prin eficacitate. Medicamentele cu niveluri intermediare de eficacitate produc răspuns submaximal chiar și la ocuparea receptorului de 100% sunt cunoscute ca agonist parțial. Aceia care produc răspuns maxim după ocuparea 100% a receptorilor se numesc agonist complet.

TIPURI DE RECEPTORI

Receptorii provoacă multe tipuri diferite de efecte celulare. Unii dintre ei sunt

foarte rapidi, adică cei implicați în transmiterea sinaptică, care funcționează în milisecunde, iar alți receptori pentru hormoni care funcționează după ore și zile. Există patru tipuri de receptori.

Tip 1: Canale ionice dependente de ligand
Tip 2: receptori cuplați cu proteina G
Tip 3: receptori legați de kinaze
Tip 4: Receptori nucleari

Canale ionice dependente de ligand: Canalele ionice dependente de ligand sunt cunoscute și ca receptori ionotropi. Acestea sunt proteine de membrană cu o structură similară cu alte canale ionice, dar care încorporează un situs de legare a ligandului (receptor), de obicei într-un domeniu extracelular. De obicei, aceștia sunt receptorii asupra cărora acționează neurotransmițătorii rapizi.

Exemple: receptorul nicotinic de acetilcolină, receptorul $GABA_A$ și receptorul glutamat al acidului *N*-metil-*D*-aspartic (NMDA).

Receptori cuplați cu proteina G: se mai numesc receptori metabotropi sau receptori cu șapte *transmembranare* care acționează printr-un al doilea mesager, care provoacă o acțiune. Mesagerii secundi sunt de obicei adenozin *monofosfatul* **cilic** (cAMP) și inozitol trifosfatul (IP3).

Exemple: receptorii muscarnici, receptorii beta adrenergici, receptorii serotoninei și receptorii opioizi.

Receptori legați de kinază sau legați de enzime: aceștia constituie un domeniu extracelular de legare a ligandului care este legat de un domeniu intracelular printr-o singură spirală transmembranară. În multe cazuri, domeniul intracelular este de natură enzimatică. Uneori, subunitatea receptorului se poate lega de o enzimă numită *Janus-Kinaza* . Receptorii de tip 3 includ pe cei pentru insulină și diferite citokine.

Receptorii nucleari: Receptorii nucleari reglează transcripțiile genelor, sunt localizați în citosol și migrează în compartimentul nuclear atunci când este prezent un ligand. Proteina receptor este în mod inerent capabil să se lege de gene specifice. Acestea includ receptorii de glucocorticoizi și hormoni tiroidieni.

TEORIILE RECEPTORILOR

Teoria ocupației

Propusă de Gaddum și Clark, teoria susține că intensitatea efectului farmacologic este direct proporțională cu numărul de receptori ocupați de medicament. Răspunsul farmacologic al unei molecule de medicament depinde de cantitatea de doză, de numărul total de receptori disponibili și de activitatea sa intrinsecă care poate fi exprimată ca $K_1 [R] \times [A]$.

unde K_1 = constanta de asociere

R = concentrația receptorilor neocupați de medicamente

A = concentrația moleculelor de medicament sau doză

În mod similar, viteza de disociere a complexului receptor al medicamentului este dată de expresia $K_2 [RA]$.

K_2 = constanta de disociere

$[RA]$ = concentrația receptorilor ocupați de medicament

La echilibru, $K_1 [R] \times [A] = K_2 [RA]$

$[R] + [RA]$ este egal cu [r] = concentrația totală a receptorilor.

Astfel, $K_1 [A] [r] - [RA] = K_2 [RA]$ (1)

sau

$[RA]/[r] = K_1 [A]/ K_1 [A] + K_2 = 1/1 + K_2 / K_1 [A]$ (2)

K_2 / K_1 poate fi înlocuit cu KA = constanta de echilibru.

Este reciproca afinității medicamentelor pentru receptori.

Termenul [RA]/[r] reprezintă fracţiunea din numărul total de receptori ocupaţi de medicament.

Când [RA] = [r], adică toţi receptorii sunt ocupaţi și răspunsul este, astfel, proporţional cu activitatea sa intrinsecă X_n

Răspuns relativ = [RA] X /[r] = X /1 + KA /[A] (3)

Această teorie nu raționalizează antagoniștii parţiali.

Teoria ratei

Teoria ratei explică faptul că activitatea farmacologică este o funcţie a ratei de asociere și disociere a unui medicament cu receptorul și nu este funcţia numărului de receptori ocupaţi.

La echilibru, ratele de combinare și disociere ale reacţiilor medicament-receptor sunt aceleași și ecuaţia (1) poate fi scrisă ca

K_1 [A] ([r]-[RA])/[r] = K_2 [RA]/[r] (4)

sau

Rata de ocupare a receptorului = K_2 /1 + RA /[A] ---(5)

Când răspunsul este proporţional cu numărul de receptori ocupaţi, Eqn (3) este important și când răspunsul este proporţional cu rata receptorilor, Eqn (5) este important.

Teoria potrivirii induse

Se propune de către Koshland să dea explicaţii pentru acţiunea enzimelor și substraturilor. Acesta explică faptul că receptorul (enzima) nu trebuie să existe neapărat în aceeași conformaţie care este necesară pentru a lega medicamentul (substrat). Pe măsură ce medicamentul se apropie de receptor, este indusă o modificare conformaţională pentru legare, care iniţiază activitatea farmacologică.

Exemplu: Acetilcolina interacţionează cu proteina de reglare și modifică forţele normale care stabilizează structura proteinei și, prin urmare, produc o rearanjare tranzitorie a structurii membranei și o modificare consecutivă a proprietăţii sale de reglare a ionilor. Se sugerează că acești receptori sunt elastici și revin la conformaţia originală după eliberarea medicamentului.

Conform acestei teorii, un agonist se va lega prin schimbare conformaţională cu activitate intrinsecă și va genera un răspuns, dar un antagonist se va lega prin schimbare conformaţională fără activitate intrinsecă.

Teoria perturbaţiei macromoleculare

Conform acestei teorii, interacţiunea medicamentului cu un receptor duce fie la per turbaţii conformaţionale specifice (SCP) fie la perturbări conformaţionale nespecifice (NSCP). Un SCP va produce un răspuns specific de la un agonist în care medicamentul posedă activitate intrinsecă. În NSCP, nu va fi produsă nicio acţiune de stimulare, dar poate fi antagonistă sau de blocare. Dacă un medicament posedă caracteristici SCP și NSCP, poate rezulta un amestec de echilibru de doi complexe și duce la acţiune agonistă parţială.

Exemplu: Ioni de alchil trimetil amoniu

C1 la *C6* –Alterează structura receptorului și produce acţiune agonistă muscarnică

C_8 la C_{12} —Acţiune antagonistă

Derivaţi heptil și octil - Agonişti parţiali (derivaţi intermediari)

Activarea—Teoria agregării

Conform acestei teorii, chiar și în absența medicamentelor, un receptor se află într-o stare de echilibru dinamic între o formă activată (R_o), care este responsabilă de răspunsurile biologice și o formă inactivă (T_o). Agonistii schimba echilibrul in forma activata, iar antagonistii schimba echilibrul in forma inactivata. Agoniştii parţiali se leagă de ambele conformaţii în timpul acţiunii antagoniste parţiale. Situl de legare a agonistului și conformaţia situsului de legare a antagonistului pot fi diferite.

FORȚELE IMPLICATE ÎN INTERACȚIUNEA RECEPTORILOR DE MEDICAMENT

Legătura covalentă

Legăturile covalente sunt cele care sunt produse de o energie puternică. Acestea sunt produse numai atunci când un antagonist ireversibil inactivează receptorii. Dacă o legătură slabă formează complexul receptor al medicamentului, complexul format va fi de tip reversibil.

Exemplu: Acetilcolinesteraza este inactivată ireversibil de un număr de esteri fosforici (compușii organofosforici includ pesticide). Muștarurile cu azot sunt inhibitori ireversibili ai anumitor receptori.

Dipole-Dipole and Ion-Dipole Interactions

It is associated with electrostatic bonding. Molecules in which there is a partial charge separation between adjacent atoms or functional groups can interact either with each other or with ions. The carbon-X bonds in drugs and receptors (where X is an electronegative atom) will have asymmetric distribution of electrons. This produces electronic dipoles. The dipoles in a drug molecule can be attracted by ions (ion-

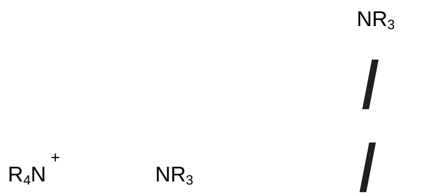


Figure 2.1 Ion-dipole and dipole-dipole interactions.

Legături de hidrogen

Formează o legătură slabă (energie de la 7 la 40 KJ/mol) și care se rupe ușor. Deoarece medicamentele conţin grupări hidroxil, amino, carboxil și carbonil, acestea pot forma legături H cu receptorii. Legătura H este un tip de interacţiune dipol-dipol format între protonul unui grup XH (X-este un atom electronegativ) și alți atomi electronegativi (Y) care conţin perechi de electroni nelegaţi. X elimină densitatea electronilor din hidrogen. Prin urmare, are o sarcină pozitivă parțială, care este puternic atașată de electronii nelegați ai lui Y. Legăturile de hidrogen stabilizează de obicei structurile prin formarea de legături intramoleculare. O astfel de formare de legături are loc în helixul alfa proteinei și în perechea de baze a ADN-ului.

Legătura electrostatică

Compusul încărcat opus va interacţiona cu partea încărcată opusă a receptorului. *N-acetilcolina* cuaternară încărcată pozitiv poate fi atrasă de sarcina negativă a unei

grupări carboxil ionizate din receptor.

Complex de transfer de taxe

Se produce o interacțiune dipol-dipol și se formează un complex de transfer de sarcină atunci când orice moleculă cu proprietate de donare de electroni se apropie de grupul care acceptă electroni. Moleculele donatoare sunt electroni bogați în heterocicli, de exemplu, furan, tiofen și aromatice cu substituenți donatori de electroni, sau compuși cu pereche de electroni liberă care nu se leagă. Moleculele acceptoare sunt sisteme cu deficit de electroni, cum ar fi purinele și pirimidinele sau aromaticele cu substitueni atrăgătoare de electroni. Exemple de complex de transfer de sarcină în interacțiunea cu receptorul medicamentului sunt antimalaricele cu receptorii lor și antibioticele care intercalează ADN-ul. Energia nu este mai mare de 30 KJ/mol.

Forțe hidrofobe

În prezența moleculelor nepolare, moleculele de apă din jur se orientează și, prin urmare, se află într-o stare de înaltă energie, atunci când două grupuri de receptori nepolari (unul de la medicament și altul de la receptor) se apropie de molecule de H2O ordonate dezordine în încercarea de a se asocia între ele prin creșterea entalpiei și scăderea energiei libere de stabilizare a complexului receptor al medicamentului.

forțele de dispersie ale lui van der Waal sau din Londra

Atomii din structura moleculară nepolară au o distribuție temporară nesimetrică a densității electronilor , ceea ce are ca rezultat generarea unui dipol temporar care creează o atracție intermoleculară numită forța lui van der Waal. Cu toate acestea, aceasta este o legătură slabă.

FACTORI CARE AFECTEAZĂ INTERACȚIA MEDICAMENTE-RECEPTOR

Izosterism: Grupurile de atomi care posedă proprietăți fizice sau chimice similare ale unei molecule datorită dimensiunii similare, electronegativității sau stereochimiei sunt denumite izosteri. Existențele unor astfel de grupări în molecule se numesc izosterism. De exemplu, N_2 și CO, ambele au 14 electroni în total și nicio sarcină și prezintă aceleași proprietăți fizice. În sulfonamide, înlocuirea atomilor sau grupărilor cu diverși izosteri, sunt dezvoltați alți analogi. Potența acestor agenți a variat în funcție de interacțiunea lor cu ținta.

Caracteristicile sterice ale unui medicament : medicamentul trebuie să posede proprietate stereoselectivă pentru a iniția un răspuns la un anumit receptor. De exemplu, *trans* -dietilstilbosterolul este estrogenic, în timp ce izomerul *cis* este aproape inactiv.

Izomerie optică : enantiomerii, asimetria și chiralitatea sunt concepte importante pentru a oferi o interacțiune mai bună a receptorilor cu medicamentele. Deși fiecare enantiomer are unele proprietăți fizice și chimice, ele pot acționa în moduri diferite și în locuri diferite pentru a produce acțiune farmacologică

variabilă.

Chapter 3

Proiectare de medicamente asistată de calculator

INTRODUCERE

Proiectarea medicamentelor asistată de computer (CADD) implică toate tehnicile asistate de computer care sunt utilizate pentru a descoperi, proiecta și optimiza compușii activi biologic, cu utilizare presupusă ca medicament având structura și proprietățile dorite.

Procesul de descoperire și dezvoltare a medicamentelor este unul lung, obositor și dificil, cu cererea mare de medicamente pe de o parte și complexitatea diferitelor sisteme biologice, pe de altă parte. Ocazional, noi medicamente sunt descoperite accidental, mai frecvent, acestea sunt dezvoltate ca parte a unui efort organizat de a descoperi noi moduri de a trata anumite boli. Metoda de încercare și eroare folosită de obicei pentru noile dezvoltări de medicamente este extrem de neeconomică , deoarece necesită predicții diverse, cum ar fi proprietăți farmacocinetice, farmacodinamice și toxice înainte de sinteza unui compus chimic. În cele din urmă, după acestea, se observă că din cele câteva mii de compuși sintetizați și testați, abia unul, doi sau chiar niciunul nu face clic. Astăzi, accentul se pune nu doar pe găsirea de noi modalități de tratare a bolilor umane, ci și pe îmbunătățirea calității vieții în general. Tehnicile de proiectare a medicamentelor bazate pe computer au capacitatea de a îndeplini ambele obiective și de a îmbunătăți, de asemenea, eficiența procesului.

Procesul de descoperire a medicamentelor și de optimizare a conducerii este în prezent dominat de evoluții în două domenii, un design rațional bazat pe informații structurale și metode de calcul sofisticate pentru a elucida cerințele structurale care sunt importante pentru legarea la o anumită țintă.

Procesele raționale de proiectare a medicamentelor au schimbat modul în care sunt descoperite potențiale noi medicamente. Procesul rațional de proiectare a medicamentelor începe cu o înțelegere a aspectelor fundamentale fiziologice și biochimice ale bolii sau țintei, mai degrabă decât cu un proces de screening aleatoriu. O metodă de a aduce eficiența costurilor în procesul de proiectare a medicamentelor este prin aplicarea atât a cunoștințelor despre baza mecanică a unei boli țintă, cât și a caracteristicilor moleculare ale compușilor pentru a avea un efect asupra stării bolii. Această abordare a dezvoltării terapeutice se numește *abordare rațională de proiectare a medicamentelor* .

CADD este o ramură specializată care acoperă metode computaționale de calcul,

iar tehnicile grafice oferă informații despre interacțiunile medicament-receptor. Metodele CADD sunt strâns legate de aplicațiile și bazele de date bioinformatice (Fig. 3.1).

HUB DE BIOINFORMATICĂ

Bioinformatica poate fi gândită ca un hub central care unește mai multe discipline și metodologii.

Pe partea de suport a hub-ului, resursele de calcul și alte tehnologii software, cum ar fi tehnologia informației, managementul informațiilor și bazele de date, oferă infrastructura pentru bioinformatică.

Biologie moleculară

Proteomics/ genomics

Bioinformatics

Computational resources

CADD

Figura 3.1 Rolul bioinformaticii în proiectarea medicamentelor asistată de computer.

Pe partea științifică a centrului, metodele bioinformatice sunt utilizate pe scară largă în biologia moleculară, genomica, proteomica și în cercetarea CADD.

Bioinformatica sprijină cercetarea CADD în următoarele aspecte:

- Screening virtual de mare debit
- Analiza secvenței
- Modelarea omologiei
- Căutări de similaritate
- Optimizarea plumbului de medicamente
- Modelare fizico-chimică
- Biodisponibilitatea și bioactivitatea medicamentului

Avantajele CADD

Metodele CADD și instrumentele bioinformatice oferă beneficii semnificative pentru programele de descoperire a medicamentelor.

Economie de costuri: costul descoperirii și dezvoltării medicamentelor a ajuns la 800 de milioane de dolari pentru ca un singur medicament să fie introdus cu succes pe piață. Recent, multe industrii farmaceutice concentrează CADD pentru a reduce această sarcină a costurilor.

Timp de lansare pe piață: puterea de predicție a CADD poate reduce perioada de timp pentru dezvoltarea și optimizarea medicamentelor și evită potențialul compus „dead-end” în stadiul final. Poate aduce medicamentele pe piață mai rapid și mai eficient din punct de vedere al costurilor.

Perspectivă: Tehnica de grafică moleculară a CADD oferă informații despre interacțiunea medicament-receptor și proprietățile de legare la scară atomică la

un anumit ligand sau proteină. Poate oferi cercetătorilor idei noi pentru a modifica compușii medicamentului pentru o potrivire îmbunătățită. Prin urmare, CADD și bioinformatica împreună reprezintă o combinație puternică în cercetarea și dezvoltarea medicamentelor.

Chapter 4

Relația structură-activitate și relația structură cantitativă activitate

INTRODUCERE

Relaţia structură-activitate (SAR) și studiul relației structură-activitate cantitativă (QSAR), denumite în mod colectiv (Q) SAR, sunt modele teoretice care pot fi utilizate pentru a prezice proprietățile fizico-chimice, biologice și de mediu ale moleculelor.

Scopul tehnicilor QSAR este de a dezvolta corelații între orice formă de activitate a proprietății biologice , frecvent activitate *biologică* , și proprietățile acestora, de obicei, proprietățile fizico-chimice ale unui set de molecule , în special proprietățile substituente. Cu toate acestea, în forma sa cea mai generală, QSAR a fost adaptat pentru a acoperi corelații independente de proprietățile fizico-chimice reale. QSAR a început cu relații similare între reactivitatea chimică și structură. În mod ideal, activitățile și proprietățile sunt conectate printr-o funcție matematică cunoscută, F:

Activitate biologică = F (proprietăţi fizico-chimice)

Activitatea biologică poate fi orice măsură a, cum ar fi C, K_i , IC_{50} , ED_{50} și K_m .

Proprietăţile fizico-chimice pot fi clasificate pe scară largă în trei tipuri generale, cum ar fi proprietățile electronice, sterice și hidrofobe ale moleculelor active biologic, pentru care au fost definite o gamă enormă de proprietăți și parametri fizico-chimici. În mod ideal, parametrii selectați ar trebui să fie ortogonali , adică să aibă o covarianță minimă. Relația sau funcția este de obicei (dar nu întotdeauna) o expresie matematică derivată prin tehnici statistice și conexe, de exemplu, regresia liniară multiplă (MLR). Parametrii care descriu proprietățile fizico-chimice sunt utilizați ca variabile independente, iar activitățile biologice sunt variabile dependente. În unele cazuri, o funcție nu poate fi găsită, iar aceasta reflectă natura multivariată, neliniară a proprietăților biologice și fizice. Utilizarea unor astfel de date poate fi posibilă cu rețelele neuronale pentru a deduce date esențiale pentru activitățile biologice și apoi a le folosi pentru predicție.

De obicei, unele date sunt folosite pentru a genera o relație (setul de antrenament), în timp ce un alt set de date este rezervat ca set de test pe care

se fac predicții folosind regula. În acest mod, un model poate fi testat pentru validitate. Gama completă de tehnici utilizate pentru a deriva relații funcționale între date este cunoscută în mod colectiv sub numele de chimiometrie.

DEZVOLTAREA ISTORICĂ A QSAR

La începutul anului 1868, Crum-Brown și Fraser au publicat o ecuație, care este considerată a fi prima ecuație generală a QSAR. Richet a descoperit că toxicitatea compușilor organici (aldehidă, alcool, eteri, cetonă etc.) urmează invers solubilitatea lor în apă. Mai târziu, Meyer și Overton au lucrat independent și au observat relațiile liniare dintre lipofilitate (coeficienții de partiție ulei-apă) și activitățile narcotice. Mai mult, Fuhner a oferit primele dovezi ale aditivității grupurilor care contribuie la valorile activității biologice într-o serie omoloagă de compuși pentru activitatea lor narcotică. Ferguson a postulat că principiile termodinamice ar putea fi legate de activitățile medicamentului.

După 1950, metodologia QSAR a progresat remarcabil. Pe parcursul acestui an, Bruice, Kharasch și Winzler au raportat contribuții de grup la valorile activității biologice într-o serie de analogi ai hormonilor tiroidieni; aceasta poate fi considerată ca o primă analiză de tip Free-Wilson. Zahradnik a încercat să aplice conceptul ecuației Hammett. Cu toate acestea, în domeniul QSAR s-au înregistrat progrese semnificative în anii 1960 prin munca de cercetare a lui Bocek și Kopecky, Hansch, Free-Wilson și Fujita. Dintre acestea, doar metoda Bocek-Kopecky a devenit nereușită din cauza implicării unui număr de parametri. Dintre diferitele metode, abordările Hansch, Free-Wilson și Free-Wilson modificate sunt cele larg practicate pentru modelarea răspunsului biologic. De asemenea, QSAR este una dintre abordările care atrage un nivel tot mai mare de interes în industria farmaceutică ca tehnologie productivă și eficientă din punct de vedere al costurilor în căutarea de noi compuși de plumb.

Analiza Hansch

QSAR bazat pe relația lui Hammett utilizează proprietățile electronice ca descriptori ai structurilor. Au fost întâmpinate dificultăți atunci când anchetatorii au încercat să aplice relații de tip Hammett sistemelor biologice, indicând faptul că alți descriptori structurali sunt necesari. În 1962, Hansch și colab. au intrat în scenariu cu informații numerice privind lipofilitatea, efectul electronic și steric asupra dezvoltării modelului. Forma generală a ecuației Hansch este următoarea:

$$\text{Log BA} = a \log p + b\sigma + c\,\text{Es} + \text{constantă (liniară)}$$

$$\text{Log BA} = a \log p + b(\log p)^2 + c\sigma + d\,\text{Es} + \text{constantă (neliniară)}$$

Modelul Hansch corelează activitatea biologică cu proprietățile fizico-chimice. Coeficienții (*a, b, c, d* și constantă) sunt determinați prin analiza de regresie multiplă.

Analiza Free-Wilson

Este cunoscut și sub numele de modelul aditivității sau abordarea *de novo*. Această metodă se bazează pe presupunerea că introducerea unui anumit substituent într-o anumită poziție moleculară contribuie întotdeauna în același mod la potența

biologică a întregii molecule, așa cum este exprimată prin ecuația:

Log BA = contribuția compusului părinte nesubstituit + contribuția substituenților corespunzători Log BA = $\mu + \sum a_i a_j$

unde a_i= numărul de poziții la care are loc substituția

a_j= numărul de substituenți în acea poziție μ = media generală.

Ecuația este rezolvată prin MLR utilizând prezența (1) sau absența (0) a diferiților substituenți ca parametri independenți, în timp ce activitatea măsurată servește ca variabilă dependentă.

Abordare mixtă

Kubinyi a prezentat combinația de abordare Hansch și Free-Wilson ca abordare mixtă.

$$\text{Log BA} = k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 \text{Es} + k \text{ (analiza Hansch)}$$

$$\text{Log BA} = \mu + \sum a_i a_j \text{ (abordare Free-Wilson)}$$

Deci, abordarea mixtă poate fi scrisă ca

$$\text{Log BA} = \sum a_i a_j + \sum k_i \varphi_j + k$$

Unde $\sum (a_i a_j)$ este partea Free-Wilson pentru substituenți

$\varphi_j = \sigma$, π și Es contribuția scheletului părinte.

Dintre abordările menționate mai sus, abordarea Hansch a devenit cea mai populară abordare în QSAR. Analizele QSAR cu dimensiuni înalte (3D, 4D și 5D) sunt dezvoltate pentru a evita capcanele metodei clasice și pentru a crea modelul ipotetic al receptorului de droguri.

AVANTAJELE QSAR

- Oferă cuantificarea relației dintre structură și activitate cu baza proprietăților lor fizico-chimice.
- Posibil de a face predicții ale compușilor proiectați înainte de sinteza chimică a analogilor noi.
- Poate ajuta la înțelegerea interacțiunilor dintre grupul funcțional de molecule proiectate și activitatea lor a enzimei sau proteinei țintă.

DEZAVANTAJELE QSAR

- Datorită erorii experimentale a datelor biologice, poate da corelații false.
- Dacă setul de antrenament al moleculei este mai mic, este posibil ca datele să nu reflecte proprietatea completă și nu pot fi utilizate pentru a prezice cei mai activi compuși.
- În unele studii 3D QSAR, liganzii care leagă receptorul sau proteina ar putea să nu fie disponibili în acest caz, rezultatul abordării comune poate să nu reprezinte realitatea.
- Nu mă pot aștepta ca QSAR să funcționeze tot timpul pentru aplicații de succes.

Un model prezice perfect că datele de antrenament pot să nu fie bune sau chiar inutile pentru predicție. Problema QSAR este de a găsi coeficienții $C_0, C_1, \ldots, C_n$ astfel încât

$$\textit{Activitate biologică} = C_0 + (C_1 \times P_1) + \ldots + (C_n \times P_n)$$

iar eroarea de predicție este minimizată pentru o listă de compuși dați.

Cele mai mici pătrate parțiale (PLS) este o tehnică utilizată pentru calcularea coeficienților descriptorilor structurali.

CERINȚE DE BAZĂ PENTRU ANALIZA QSAR

Unele cerințe de bază sunt foarte esențiale pentru cel mai bun model de dezvoltare. Acestea sunt următoarele:

- Toţi analogii aparţin unei serii congenerice (studii QSAR clasice) care exercită acelaşi mecanism de acţiune. Aceasta este o serie de compuşi cu o structură de bază similară, dar cu substituenţi diferiţi. Serii necongenerice sunt utilizate pe scară largă pentru studii dimensionale superioare (3D şi 4D).

- De asemenea, setul de compuși cu același mecanism de acțiune este esențial.
- Răspunsul biologic ar trebui să fie distribuit pe o gamă largă.
- Activitatea biologică observată ar trebui să fie în unități specifice (concentrație în unități molare sau IC50 sau procent de inhibiție).
- O regulă simplă este că numărul total de compuși din setul de antrenament împărțit la numărul de variabile din modelul final ar trebui să fie mai mare de aproximativ cinci sau șase.

Acest lucru va asigura că un set de date nu va fi „supraprevăzut” și că modelul va avea o șansă mai bună de a păstra valoarea predictivă.

Pași implicați în studiile QSAR

Metodologia QSAR permite dezvoltarea de modele matematice, care pot fi utilizate pentru a prezice activitatea biologică a compușilor nou proiectați. Există trei pași implicați în această procedură; primul pas este crearea unei baze de date în care are loc calculul diferiților parametri fizico-chimici și structurali ai unei serii congenerice, urmat de analize de regresie care conduc la dezvoltarea modelului între activitățile biologice versus descriptorii fizico-chimici derivați. Al treilea pas implică validarea modelelor și predicția activității biologice a compușilor proiectați.

Metode statistice utilizate în analiza QSAR

Metodele statistice sunt o componentă esențială a activității QSAR. Acestea ajută la construirea de modele, la estimarea abilităților predictive ale unui model, la validarea unui model deja existent și la găsirea relațiilor și corelației dintre variabile și activități. Metodele de analiză a datelor sunt utilizate pentru a recombina datele în forme și grupuri și observațiile în ierarhii.

METODE DE REGRESIE

Este o procedură matematică, care corelată variabila dependentă (X) cu variabilele independente (Y) . Pot exista diferite forme de analiză de regresie:

Analiză de regresie liniară simplă: o variabilă independentă este corelată cu o variabilă dependentă și produce o ecuație liniară cu un singur termen. Este util pentru descoperirea unora dintre cei mai importanți descriptori.

Analiza MLR: Mai mult de o variabilă independentă este corelată cu o variabilă dependentă și se formează o singură ecuație multitermen. Numărul de variabile ar trebui să fie o cincime din moleculele dintr-o serie, adică pentru fiecare cinci molecule din serie se poate avea o variabilă.

Analiza de regresie liniară în trepte: Aceasta este utilă atunci când numărul de variabile independente este foarte mare și este astfel corelat în mod treptat cu variabila dependentă producând o ecuație liniară multitermen.

CEL MAI MIC PĂTRAT PARȚIAL (PLS)

Sute sau chiar mii de variabile independente (bloc X) pot fi corelate cu una sau mai multe variabile dependente (bloc Y). PLS este utilizat atunci când datele X conțin coliniarități sau când N este mai mic de 5M, unde N este numărul de compuși și M este numărul de variabile independente. Adesea, relațiile cor perfecte sunt obținute în analiza PLS, datorită numărului mare de variabile X și validării încrucișate

procedura trebuie utilizată pentru a selecta modelul care are cele mai mari valori predictive. Se efectuează mai multe PLS în care unul sau mai multe obiecte sunt eliminate din setul de date. Este metoda de alegere în metoda 3D QSAR.

APROXIMAREA FUNCȚIEI GENETICE (GFA)

Acesta oferă mai multe modele care sunt create prin evoluția modelelor inițiale aleatoare folosind un algoritm genetic. Modelele sunt îmbunătățite prin efectuarea unei operații încrucișate pentru a recombina modele de sortare mai bune. Această metodă este utilizată atunci când se lucrează cu un număr mare de descriptori.

CELE MAI MICI PĂTRATE PARȚIALE GENETICE (G/PLS)

Această metodă combină cele mai bune dintre GFA și PLS. Fiecare generație are aplicat un PLS în loc de MLR și astfel fiecare model poate avea mai mulți termeni în ea fără teama de umplere excesivă. G/PLS păstrează ușurința interpretării GFA prin transformarea înapoi a componentei PLS în variabila originală.

ANALIZA COMPONENTELOR PRINCIPALE (PCA)

PCA este o metodă de reducere a datelor, care utilizează tehnici matematice pentru a identifica modelul într-o matrice de date. Elementul principal al acestei abordări constă în construirea unui set mic de noi variabile ortogonale, adică necorelate, derivate dintr-o combinație liniară a variabilelor originale.

Măsuri statistice utilizate în mod obișnuit în analiza de regresie

Coeficientul de corelație (r)/Pătrat al coeficientului de corelație (r^2): Coeficientul de corelație „ r ” și pătratul coeficientului de corelație (r^2) sunt măsuri ale calității potrivirii modelului. Se calculează folosind următoarea ecuație

$$r = \sqrt{1 - \Sigma\Delta^2 / SSY}$$

$$r2 = 1 - \Sigma\Delta 2 / SSY$$

Unde, $SSY = \Sigma (Y_{obs} - Y_{medie})$

$\Sigma\Delta^2 = \Sigma (Y_{obs} - Y_{cal})^2$

Unde SSY este varianța generală, adică $S = \Sigma (Y_{obs} - Y_{mean})$ Y_{obs} se observă activități biologice

$_{Media}\ Y$ este media valorii activităților biologice

Y_{cal} este activitatea biologică calculată utilizată în ecuație.

O valoare mare a coeficientului de corelație (r) indică semnificația statistică a ecuației de regresie și, prin urmare, a constantelor substituente participante. Corelația pătrată r^2 este o măsură a varianței explicate, cel mai adesea prezentată ca valoare procentuală, de exemplu, $r = 0,8$, apoi $r^2 = 0,664$ sau 66,4% ca varianță contabilizată prin parametrii de regresie.

Eroarea standard a estimării (S): Aceasta este o măsură a cât de bine prezice

funcția derivată prin analiza QSAR activitatea biologică observată. Valoarea sa ia in considerare numarul de obiecte n si numarul variabilei k . Prin urmare, S depinde nu numai de calitatea potrivirii, ci și de numărul de grade de libertate. Cu cât valoarea lui S este mai mică, cu atât mai bine este QSAR.

$$DF = n - k - 1$$

$$S = \sqrt{\Sigma (Y_{obs} - Y_{cal})^2 / n - k - 1}$$

F -valoarea: Este o măsură a semnificației statistice a modelului de regresie, influența numărului de variabile incluse în model este chiar mai mare decât abaterea standard.

$$F\text{-valoare} = r^2 (n - k - 1) / k (1 - r^2)$$

Suma estimată a pătratelor (PRESS): Suma compușilor generali ai diferenței pătrate dintre valoarea reală și cea prezisă a variabilelor dependente.

$$P = \Sigma (Y_{obs} - Y_{pred})^2$$

Validarea încrucișată $r^2(q^2)$: validarea încrucișată este o abordare pentru evaluarea valorii predictive a unui model. Validarea încrucișată $r2$ ($q2$) este generată în timpul unei proceduri de validare · Se calculează folosind formula

$$q^2 = 1,0 - \Sigma (Y_{pred} - Y_{obs})^2 / \Sigma (Y_{obs} - Y_{medie})^2$$

Unde Y_{pred} este o valoare prezisă; Y_{obs} este o valoare reală sau o valoare experimentală; Media Y este cea mai bună estimare a mediei tuturor valorilor care ar putea fi prezise.

Un $r2$ validat încrucișat este de obicei mai mic decât $r2$ total pentru o ecuație QSAR. Este folosit ca instrument de diagnosticare pentru a evalua puterea predictivă a unei ecuații. Validarea încrucișată are loc prin omiterea unuia sau mai multor rânduri de date de intrare, rederivare a modelului și prezicerea valorilor proprietăților țintă ale rândurilor omise. Ciclul de rederivare și predicție continuă până când toate valorile proprietăților țintă au fost prezise cel puțin o dată. Eroarea pătratică medie a tuturor predicțiilor țintă, suma predictivă a pătratelor (PRESS) este baza pentru evaluarea modelului.

Valori aberante: un valori aberante este definit ca o structură cu un rezidual mai mare de două ori abaterea standard.

Bootstrapping: Bootstrapping este o altă tehnică de validare a modelului. Se bazează pe simularea unui număr mare de seturi de date eșantionate din setul de date original care au aceeași dimensiune cu cea originală. Aceleași date pot fi eșantionate de mai multe ori. Analiza statistică este efectuată pe fiecare dintre seturile de date simulate. Modelul component cu rezultate consistente este apoi ales ca model final.

PROCEDURI DE DEZVOLTARE A MODELULUI

Analiză QSAR clasică sau 2D

Descriptorii 2D sunt de obicei dezvoltați folosind atomii și informațiile conjunctive ale moleculei, dar coordonatele 3D și conformațiile individuale nu sunt luate în considerare. În QSAR 2D, parametrii fizico-chimici precum hidrofobii (π), stericii (refracția molară sau MR), acceptorul de hidrogen (HA), donorul de hidrogen (HD) și electronici (efectul de câmp sau F, rezonanța sau R, constanta lui Hammett sau σ) sunt în mod normal utilizați. Pe lângă acești parametri, constante *de novo* sau variabile indicator cu valori 0 sau 1 care denotă absența sau prezența anumitor caracteristici (atomul *cis* / *trans* inel și atomul sau lanțul punte, model de testare diferit etc.) sunt de asemenea utilizate pentru a parametriza în mod adecvat compușii. În toate acestea, mulți indici topologici sunt considerați și parametrii de analiză.

Procesele de distribuție și legare a medicamentelor sunt procese de echilibru guvernate de diferențele de energie liberă corespunzătoare, $K = e^{-\Delta G/RT} = e^{-\Delta H - T\Delta S)/RT}$, astfel de relații ar trebui să utilizeze scara logaritmică. Pentru acestea, valorile biologice inhibitoare, adică IC50 sau ED50 sau LD50 sau Ki *trebuie* convertite în formă logaritmică, cum ar fi log (1/IC50) sau log (1/ED50) sau log (1/ LD50) sau log (1/ *Ki*) pentru a obține parametrii de activitate adecvați pentru studiile QSAR. Scalele logaritmice asigură și o distribuție normală pentru experiment

eroarea testelor biologice, o cerință pentru analizele statistice de tip regresie. În unele cazuri, valorile procentului de activitate (%) (A) sunt convertite în Log {A/(100 – A)} ca o constantă de echilibru de legare, care din punct de vedere fizico-chimic este mai semnificativă decât A numai pentru analiza QSAR.

Analiza 3D-QSAR

Relaţiile cantitative tridimensionale structură-activitate (3D-QSAR) sunt modele cantitative care relaţionează activitatea biologică a moleculelor mici cu proprietăţile lor calculate în spaţiul 3D (Fig 4.1). Prin urmare, proprietăţile 3D ale unei molecule sunt considerate mai degrabă decât cele ale substituenţilor individuali. Structurile 3D sunt de obicei generate din 2D sau 2D cu informaţii de configurare sau baza de date cu structuri 3D sau analiză cristalografică cu raze X sau studiu RMN 2D. Această structură este optimizată pentru a rafina geometria în funcţie de dimensiunea moleculei, cum ar fi mecanica moleculară (sisteme mari; mii de atomi) sau semi-empiric (sisteme de dimensiune medie; sute de atomi) sau *ab initio* (sisteme mici; zeci de atomi), pentru a obţine o structură cu cea mai mică energie pe moleculă. Există multe tehnici 3D-QSAR utilizate în diverse scopuri. Câteva dintre ele sunt următoarele:

- Analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA)
- Analiza comparativă a indicilor de similaritate moleculară (CoMSIA)
- Analiza formei moleculare (MSA)
- Abordarea geometriei distanței
- Abordarea modelului site-ului de legare
- COMPASS, metoda ipotetică a rețelei active
- Abordarea similarității moleculare
- Modele de receptori evoluate genetic

Dintre toate tehnicile 3D-QSAR, CoMFA este cea mai utilizată tehnică și a demonstrat o acuratețe fără precedent în predicție. Unele dintre aceste abordări ale QSAR se bazează pe analiza statistică a câmpurilor de interacţiune 3D. Acestea sunt generate prin măsurarea pe o grilă 3D obișnuită a energiei de interacţiune dintre un atom sau un grup mic și liganzi. Iniţial, structurile 3D ale setului de antrenament de compuși sunt aliniate pe baza caracteristicilor moleculare comune, astfel încât să ocupe același volum de spaţiu. Energiile de interacţiune ale sondei mici, de obicei, o grupare metil și un proton, sunt măsurate cu fiecare dintre compușii setului de antrenament la fiecare coordonată a reţelei din spaţiu. Energia de interacţiune în fiecare punct al reţelei din spaţiu devine un descriptor într-o analiză QSAR. Rezultă un tabel de date care conţine câteva sute sau chiar mii de descriptori pentru analiză.

ANALIZA COMPARATIVĂ A CÂMPULUI MOLECULAR (CoMFA)

CoMFA este o tehnică 3D-QSAR care utilizează atât grafică interactivă, cât și tehnici statistice pentru corelarea formelor și proprietăților biologice ale

moleculelor. A fost propus și dezvoltat de RD Cramer în 1988. Principiul care stă la baza CoMFA este că diferențele de proprietate țintă sunt legate de diferențele de forme ale câmpurilor necovalente ale moleculelor testate. Forma moleculară a câmpului de molecule testat într-un tabel QSAR și mărimea câmpurilor sterice (Lennard-Jones) și electrostatice (Coulombic) sunt prelevate la intervale regulate într-o regiune definită de cutie rigidă.

Pentru a face acest lucru, se alege conformația bioactivă a fiecărui compus și ele sunt suprapuse într-un mod definit de presupusul mod de interacțiune cu receptorul țintă. În plus, CoMFA compară steric

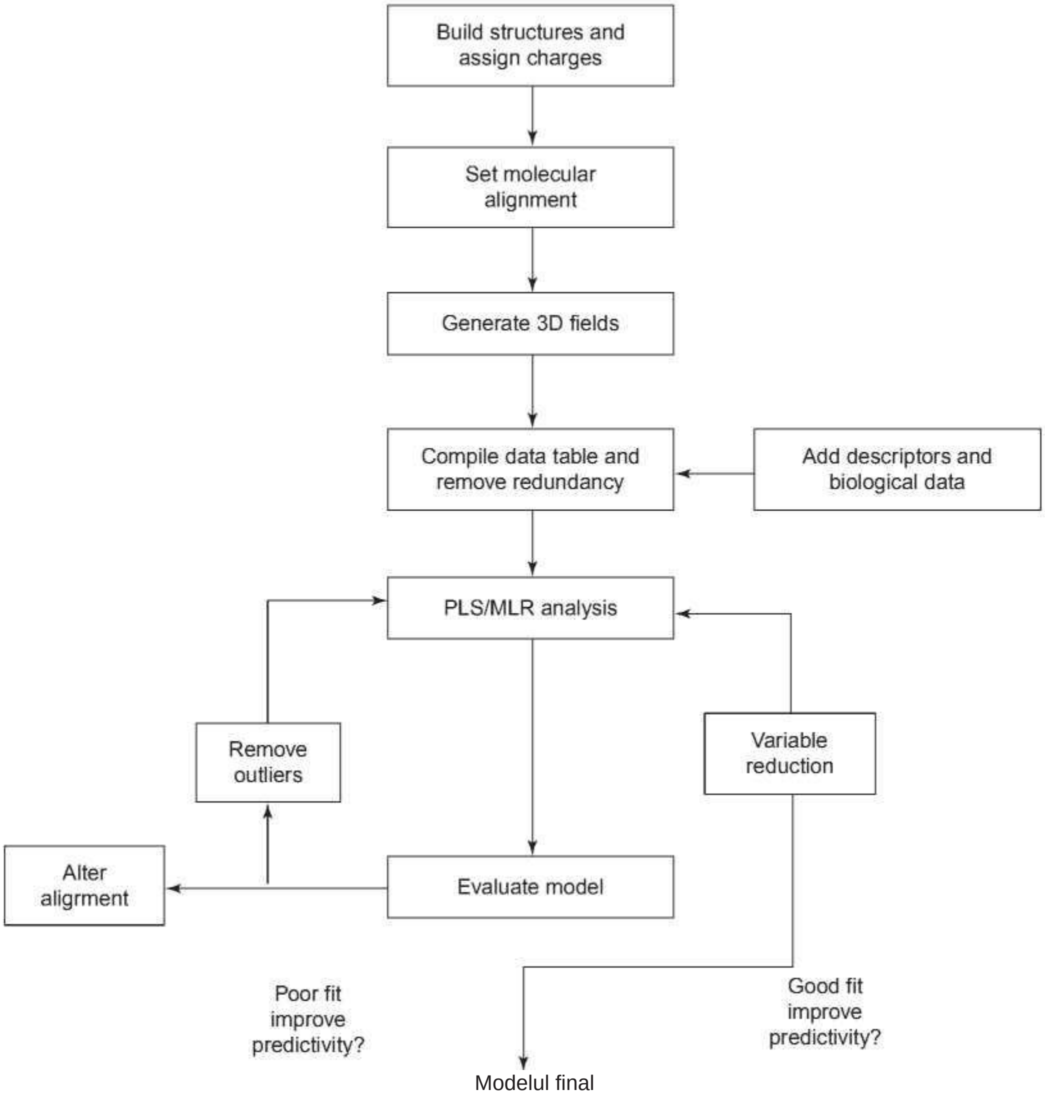


Figura 4.1 Metodologia sistematică pentru analiza 3D-QSAR.

iar câmpurile electrostatice calculate în jurul moleculelor cu diferite grupuri de sonde în trei dimensiuni și extrag caracteristicile importante legate de activitatea biologică. Cu aceste informații, CoMFA încearcă să identifice influența cantitativă a caracteristicilor chimice specifice ale moleculelor asupra potențelor acestora. În spațiul 3D, rezultatele contururilor arată că activitatea biologică este importantă în regiunile moleculelor proiectate sau active. Avantajele tehnicii CoMFA includ predicția activității compușilor noi și reprezentarea modelelor QSAR sub formă de hărți de contur.

Există multe aspecte importante care trebuie luate în considerare pentru dezvoltarea unui model CoMFA bun. Acestea includ următorii factori:

- Date biologice, selecția compușilor și proiectarea seriei, generarea structurii 3D a moleculelor de ligand.
- Analiza conformațională a fiecărei molecule.
- Stabilirea conformației bioactive a fiecărei molecule, modul de legare și suprapunerea moleculelor.
- Poziția punctelor de rețea, alegerea câmpurilor de forță și calculul energiilor de interacțiune.
- Analiza statistică a datelor și selectarea modelului 3D QSAR.
- Afișarea rezultatelor în diagrame de contur și interpretarea acestora, proiectarea și prognozarea activității compușilor necunoscuți.

ANALIZA COMPARATIVĂ A INDICILOR DE SIMILARITATE MOLECULARĂ (COMSIA)

Metodologia generală și variabilele cruciale pentru CoMSIA sunt aceleași ca și pentru CoMFA. Diferența principală dintre ele este că, în cazul CoMFA, contribuția datorată forțelor de dispersie între molecule este descrisă de potențialul Lennard-Jones, iar proprietățile electrostatice sunt caracterizate de potențialul de tip Coulomb, în timp ce în CoMSIA se ia în considerare o funcție Gaussiană specială pentru calcularea energiilor de interacțiune . CoMSIA evită unele dintre deficiențele inerente care decurg din forma funcțională a potențialelor Lennard-Jones și Coulomb utilizate în versiunea originală a CoMFA. Ambele potențiale sunt foarte abrupte, aproape de suprafața lui Vander Waal și produc singularități la pozițiile atomice. În consecință, energia potențială exprimată în punctele grilei din apropierea suprafeței se modifică dramatic. Pentru a evita valori de energie inacceptabil de mari, evaluările potențiale sunt în mod normal limitate la regiunile din afara moleculelor și necesită definirea unor valori limită determinate arbitrar. Datorită diferențelor de pantă dintre potențialele Lennard-Jones și Coulomb, aceste valori limită sunt depășite la diferite distanțe față de molecule, necesitând o scalare arbitrară suplimentară a celor două câmpuri într-o evaluare simultană, ceea ce poate implica pierderea de informații despre unul dintre câmpuri. Pentru a depăși astfel de probleme, CoMSIA evaluează similaritatea moleculară în spațiu. În plus, în plus față de câmpurile sterice și electrostatice, CoMSIA definește câmpuri explicite de descriptori de donor și acceptor hidrofobe și legături de hidrogen, care nu sunt disponibile cu CoMFA standard.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ. „Istoria relațiilor cantitative structură-activitate". În *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* , Vol I (edn. a 6-a), C. Selassie (ed.). New York: John Wiley.
2. Hansch C, Leo A și Hoekman D. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants.* Washington: Societatea Americană de Chimie, 1995.
3. Kadam SS, Mahaik HR și Bothara KG. „Principii ale chimiei medicinale". *QSAR*

1: 435, 1986.

4. Marshall GR, Barry CD, Bosshard HE, Dammkoehler RA și Dunn DA. „Parametrul conformațional în proiectarea medicamentelor: abordarea analogică activă”. În *proiectarea medicamentelor asistată de calculator* . ACS Symposia, 112. Olson EC și Christofferson RE (eds). Washington DC: Societatea Americană de Chimie, 1979.
5. Martin YC. „Perspectiva unui practician asupra rolului analizei activității structurii cantitative în chimia medicinală”. *J Med Chem* 24: 229, 1981.

6. Robert FG (ed.). *Corelații biologice: Abordarea Hansch, Advances in Chemistry Series*, nr. 114. Washington DC: American Chemical Society, 1972.
7. Schad LJ, Hess B Jr, Purcell WP, Cammarat A, Franke R și Kubinyi H. „Compatibilitatea relațiilor cantitative structură-activitate Free-Wilson și Hansch". *J Med Chem* 24: 900, 1981.
8. Stuper AJ, Brugger WE și Jurs PC. *Chemometrics: Theory and Application*, Kowalski BR (ed.). Washington DC: Societatea Americană de Chimie, 1977.
9. Topliss JG. *Relațiile cantitative structură-activitate ale drogurilor*. New York: Academic Press, 1983.

Capitolul 5

Chimie combinatorie

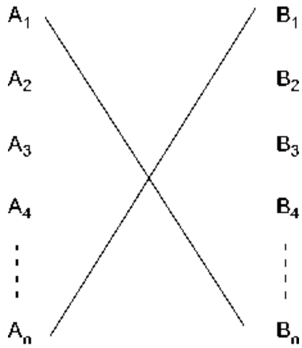
INTRODUCERE

Chimia combinatorie este o tehnică prin care un număr mare de molecule distincte din punct de vedere structural pot fi sintetizate simultan și supuse testului de screening cu randament ridicat (HTS). Chimia combinatorie este una dintre metodologiile recente dezvoltate de cercetătorii din industria farmaceutică pentru a reduce timpul și costurile asociate cu producerea de noi medicamente de succes și competitive. Prin accelerarea procesului de compuși biologic activi, această metodă are un efect profund asupra tuturor ramurilor chimiei, în special asupra descoperirii de medicamente. Prin tehnologia în evoluție rapidă a chimiei combinatorii, este acum posibil să se producă biblioteci de compuși pentru a detecta bioactivități noi. Această nouă tehnologie puternică a început să ajute companiile farmaceutice să găsească rapid candidați noi la medicamente, să economisească bani semnificativi în costurile de dezvoltare preclinice și, în cele din urmă, să-și schimbe abordarea fundamentală a descoperirii medicamentelor.

Scopul acestui capitol este de a oferi o introducere de bază în domeniul chimiei combinatorii, descriind dezvoltarea tehnicilor și aplicațiilor majore.

Principiile chimiei combinatorii

Cheia chimiei combinatorii este că o gamă largă de analogi sunt sintetizați folosind aceleași condiții de reacție și aceleași vase de reacție. În acest fel, chimistul organic poate sintetiza sute sau mii de compuși deodată în loc să pregătească doar câțiva printr-o metodologie tradițională. De exemplu, compusul A ar fi reacţionat cu compusul B pentru a da produsul AB, care ar fi fost izolat după reacţie , prelucrare şi purificare.



Combinatorial synthesis

A + B AB Sinteză ortodoxă

A_1

Spre deosebire de această abordare, chimia combinatorie oferă potențialul de a face fiecare combinație a unui compus A1 la An cu compusul B1 la Bn.

Gama de tehnici combinatorii este foarte diversă, iar aceste produse pot fi realizate individual , în paralel sau în amestecuri, folosind fie tehnici în soluție, fie în fază solidă. Oricare ar fi tehnica folosită, numitorul comun este că productivitatea a fost amplificată dincolo de nivelurile care au fost de rutină în ultima sută de ani.

BIBLIOTECI DE COMPOSE COMBINATORIALE

Originea chimiei combinatorii constă în utilizarea suporturilor solide pentru sinteza peptidelor. Prin cuplarea peptidei în creștere la un suport solid, cum ar fi o perlă de polistiren, este posibil să se utilizeze reactivi în exces și astfel să se asigure că reacția continuă până la finalizare. Orice exces de reactiv este pur și simplu spălat. În aplicațiile originale ale chimiei în fază solidă la sinteza peptidelor, scopul a fost, în general, sinteza unei ținte moleculare unice. O descoperire cheie a fost recunoașterea faptului că această metodologie ar putea fi utilizată pentru a genera un număr mare de molecule folosind o schemă cunoscută sub numele de tehnica *split-mix*. Această tehnică începe cu un set de reactivi (pe care îi putem numi și monomeri), fiecare dintre care este cuplat la suportul solid. Acestea sunt apoi amestecate împreună și împărțite în părți alicote de dimensiuni egale pentru reacția cu al doilea reactiv. Produșii din această reacție sunt reacționați cu al treilea reactiv și așa mai departe. Dacă numărul de reactivi la fiecare pas este n_1, n_2, n_3 *etc.*, atunci numărul total de molecule produse este produsul este $n_1 n_2 n_3$. Mărimea bibliotecii, astfel, crește exponențial odată cu numărul de reactivi - de unde se folosește termenul „combinatoriu".

Metoda originală split-mix este capabilă să producă biblioteci extrem de mari, dar suferă de unele dezavantaje. O limitare specială este aceea că, din cauza diferitelor etape de amestecare, identitatea produsului de pe fiecare granulă este necunoscută (cu excepția reactivului final). Este important de reținut, totuși, că fiecare mărgele conține doar o singură entitate chimică discretă. În ultimii ani, s-au făcut multe progrese ulterior în tehnologia de sinteză și purificare automată de la publicarea primelor rapoarte. Aceste evoluții au permis depășirea multor limitări ale tehnicilor combinatorii timpurii, făcând metodele de sinteză automată un loc comun atât în laboratoarele industriale, cât și în cele academice.

Sinteză combinatorie pe fază solidă

În 1963, Merrifield a fost pionier în lucrarea de sinteză în fază solidă (SPS), ceea ce ia adus un premiu Nobel. Conceptul SPS al lui Merrifield a fost aplicat pentru prima dată pentru un biopolimer dezvoltat, recent s-a răspândit în toate domeniile în care este implicată sinteza organică. În prezent, multe laboratoare academice și companii farmaceutice s-au concentrat pe dezvoltarea tehnologiilor și chimiei adecvate pentru SPS. Acest lucru a dus la izbucnirea impresionantă a

chimiei combinatorii, care a schimbat profund abordarea la noi medicamente, noi catalizatori sau noi descoperiri naturale.

Utilizarea suportului solid pentru sinteza organică se bazează pe trei cerințe interconectate. Acestea sunt după cum urmează:

1. Un material polimeric reticulat, insolubil ar trebui să fie inert la condiția de sinteză.
2. Substratul de legătură (linker) la faza solidă care permite scindarea selectivă a unora sau a tuturor produselor din suportul solid în timpul sintezei pentru analiza gradului de reacție (reacții) și, în final, pentru a da produsul final de interes.
3. Strategia de protecție chimică trebuie să permită protecția selectivă și deprotejarea grupărilor reactive.

AVANTAJELE ȘI DEZAVANTAJELE REACTIVILOR DE SUPORT SOLID

Avantaje

- Reactivii pe suport solid sunt îndepărtați cu ușurință din reacții prin filtrare.
- Reactivii în exces pot fi utilizați pentru a conduce reacțiile la finalizare fără a introduce dificultăți în purificare.
- Reciclarea reactivilor recuperați este economică, ecologică și eficientă.
- Ușurința în manipulare este deosebit de importantă atunci când aveți de-a face cu catalizatori scumpi sau care necesită mult timp, care pot fi încorporați în reactoare cu flux și procese automate.
- Reglați fin proprietățile chimice modificând alegerea suportului și prepararea acestuia.
- Reactivii toxici, explozivi și nocivi sunt adesea manipulați mai sigur atunci când sunt conținute pe suport solid.
- Reactivii pe suport solid reacționează diferit, în mare parte mai selectiv, decât omologii lor nelegați.

Dezavantaje

- Unii reactivi pot să nu interacționeze bine cu suportul solid.
- Capacitatea de a recicla reactivii pe suport solid nu este asigurată.
- Reacțiile pot decurge mai lent din cauza constrângerilor de difuzie.
- Materialele polimerice suport pot fi foarte costisitoare de preparat.
- Stabilitatea materialului suport poate fi slabă în condiții dure de reacție.
- Pot apărea reacții secundare cu suportul polimer în sine.

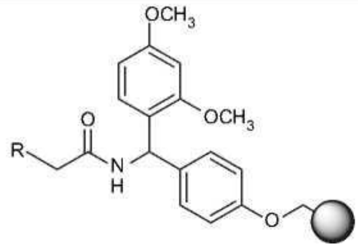
Rășini pentru SPS

În sinteza în fază solidă, suporturile de rășină pentru SPS includ mărgele sferice de polistiren (GPS) de tip gel ușor reticulat (1%-2% divinilbenzen) și copolimeri grefați poli(stiren-oxietilenă), care sunt funcționalizați pentru a permite atașarea linkenților și a moleculelor de substrat. Fiecare dintre aceste materiale are avantaje și dezavantaje, în funcție de aplicația particulară. Există mai multe tipuri de rășini disponibile pentru diferite tipuri de reacții, care a fost menționat în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1 Tipuri de rășini și reacții.

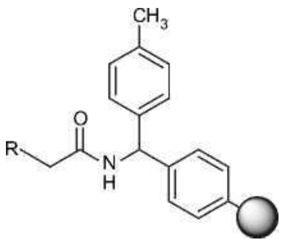
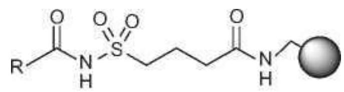
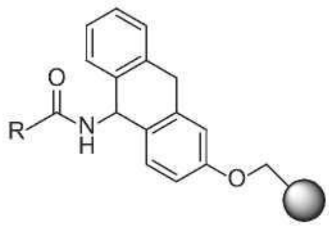
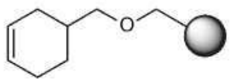
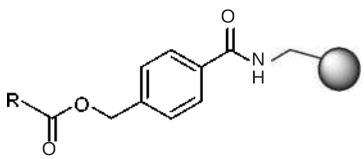
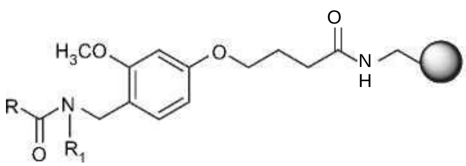
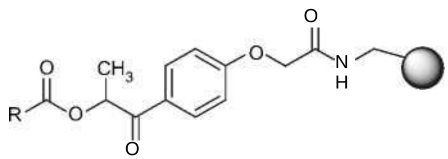
Protejarea	Deprotejarea

(*Continued*)

Type of Resin	Chemical Structure of Resin	Group	Reagent
Rink amide resin		Fmoc	95% TFA

(*Continued*)

Tabelul 5.1 (*Continuare*)

Tip de rășină	Structura chimică a rășinii	Protejând Grup	Deprotejarea Reactiv
MBHA resin		Boc	HF, TFMSA
4-Sulfamylbutyryl AM resin		Fmoc	1. TMS-CHN_2 2. RSH/ NaSPhcat
Sieber Amide resin		Fmoc	95% TFA
DHP HM resin		Fmoc	95% TFA
HMBA-AM resin		Fmoc	$NaBH_4$/EtOH
4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy) butyryl AM resin		Fmoc	95% TFA
Brominated PPOA resin		Boc	NaOH/ Dioxane

(*Continued*)

Tabelul 5.1 (*Continuare*)

Tip de rășină	Structura chimică a rășini	Protejarea reactivului	Deprotejarea grupului de
Rășină oximă	O RO ' N O	Boc oc	NaOH/ Dioxan Dioxane
Rășină clorură de 2-clortritil	RO H —4 o	Fmoc	1% TFA în DCM, AcOH/ DCM/TFE
Rășină HMPB-AM	O O N N H H RO	P 1 ^ TFA IП Fmoc	тел DCM
Rășină Merrifield	RO O	Boc	HF/TFMSA
Rășini PAM	O RO O NH O	Boc	HF/TFMSA
Rășină Wang	RO fil O O	Fmoc	95% TFA
Rășină HMBA-AM	N H RO O	ROH/DIPEA/	DMF

Capitolul 6

Pro-droguri

INTRODUCERE

Un pro-medicament este un precursor inert modificat chimic al medicamentului care la biotransformare eliberează compusul de bază farmacologic activ. Un pro-medicament mai este denumit pro-agent, derivat bio-reversibil sau medicament latentat. Proiectarea abordării pro-drog este denumită și latentație de droguri.

Proprietăți ideale

Proprietățile ideale ale promedicamentelor sunt următoarele:

- Medicamentul și legătura purtătorului trebuie eliminate in vivo.
- Nu ar trebui să aibă activitate farmacologică intrinsecă.
- Ar trebui să se transforme rapid, chimic sau enzimatic, în forma activă acolo unde se dorește
- Fragmentele metabolice, în afară de medicamentul activ, ar trebui să fie netoxice.

CLASIFICAREA PRO-MEDICAMENTULUI

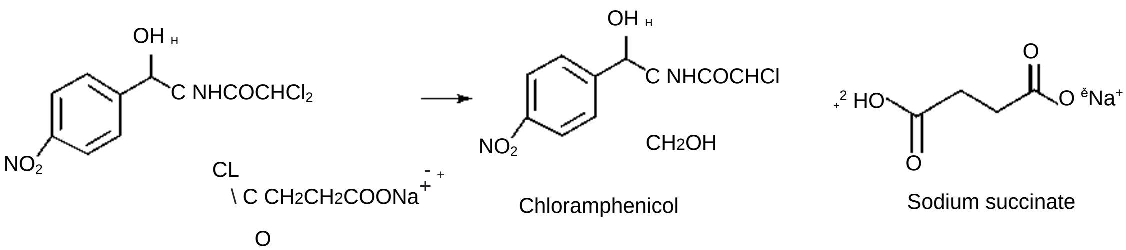
În funcție de constituție, lipofilitate și metoda de bioactivare, pro-medicamentele sunt clasificate în două categorii.

1. Promedicamente legate de purtător
2. Bio-precursori

Pro-medicament legat de purtător sau pro-medicamente simple: sunt în general esteri sau amide. Medicamentele pro legate de purtător sunt cele în care medicamentul

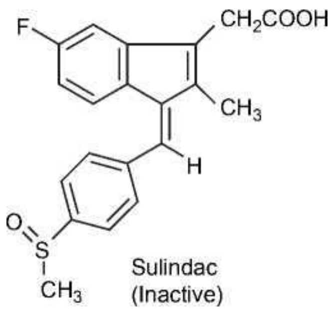
activ este legat covalent la un purtător inert sau un fragment de transport. Astfel de pro-medicamente modifică lipofilitatea datorită purtătorului atașat. Medicamentul activ este eliberat prin clivaj hidrolitic, fie chimic, fie enzimatic.

Examples:

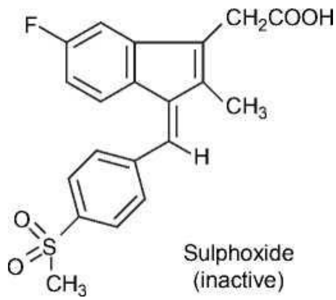


succinat de cloramfenicol Chloramphenicol Sodium succinate

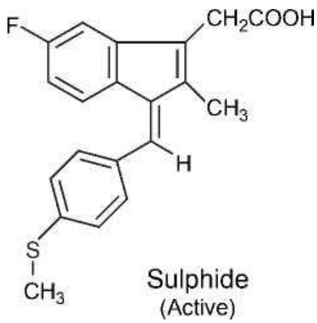
Bioprecursori: Sunt molecule inerte obținute printr-o modificare chimică a medicamentelor active, dar nu conțin un purtător. De exemplu, medicamentul antiinflamator nesterodial, sulindac, este inactiv ca sulfoxid și trebuie redus metabolic la sulfură activă.



Sulindac
(Inactive)
Administered pro-drug



Sulphoxide
(inactive)



Sulphide
(Active)

Promedicamentele sunt de asemenea clasificate în funcție de grupa funcțională. Sunt

- Carboxylic acids and
- alcohols
- Amines
- Azo linkages
- Carbonyl compounds

Acid carboxilic și alcooli: Promedicamentele cu funcționalități ale acidului carboxilic și alcoolului pot fi preparate prin conversie în esteri. Esterii pot fi hidrolizaţi cu uşurinţă de enzimele *esterază* (de exemplu lipază, ester hidrolază, colesterol esterază, acetil colinesteraza şi carboxi peptidază) prezente în plasmă şi alte ţesuturi pentru a da medicamentul activ.

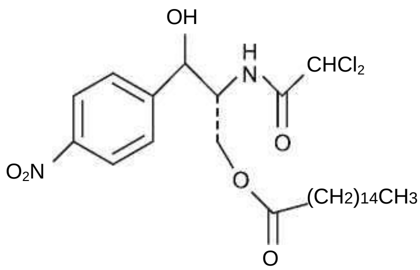
Exemplu:

(i) DrugĕCĕOĕPromoiety $\xrightarrow{Esterase}$ DrugĕCĕOH + HOĕPromoiety

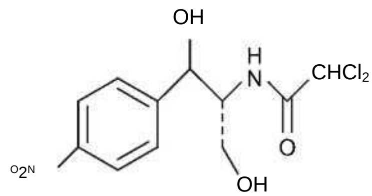
O O

DrugĕOĕCĕOĕPromoiety $\xrightarrow{Esterase}$ DrugĕOH + HOĕCĕPromoiety

O O

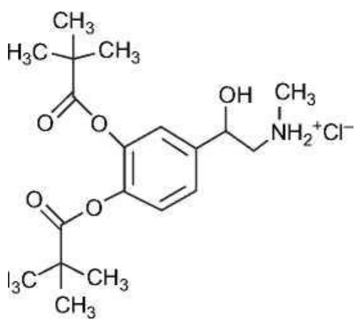


Chloramphenicol palmitate



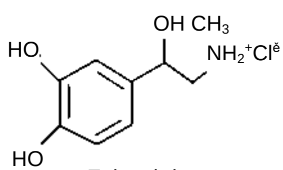
Chloramphenicol
+
$CH_3(CH_2)_{14}.COOH$
Palmitic acid

(ii)



Dipivefrin HCl

Esterase



Epinephrine
+
H_3C O

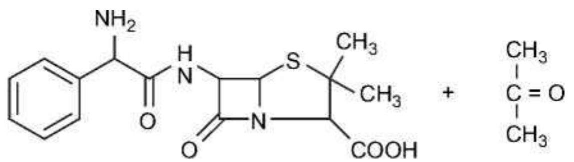
2 H_3C B H_3C

OH

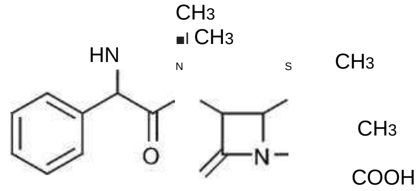
O

Acidul pivalic

Amine: Datorită stabilității ridicate și lipsei enzimei *amidaze* necesare pentru hidroliză, conversia aminelor în amidă ca pro-medicament nu este utilizată pentru majoritatea medicamentelor. O abordare mai comună adoptată este utilizarea bazelor Mannich ca formă pro-medicament de amine.

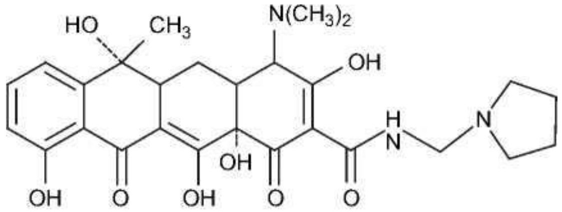


Ampicillin Acetone

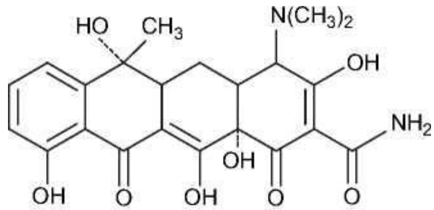


Hetacillin

Hetacilina este o formă pro-medicament a ampicilinei în care azotul amidic și funcționalitățile α amino au fost lăsate să reacționeze cu acetona pentru a da o bază Mannich (sistem inelar imidazolidin). Aceasta duce la scăderea bazicității și creșterea lipofilității și absorbției.



Rolitetracycline



Tetracyline

+

HCHO + HN

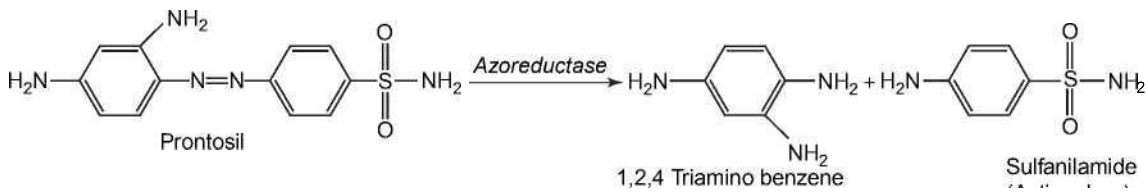
Pirolidină

Foemaldehidă

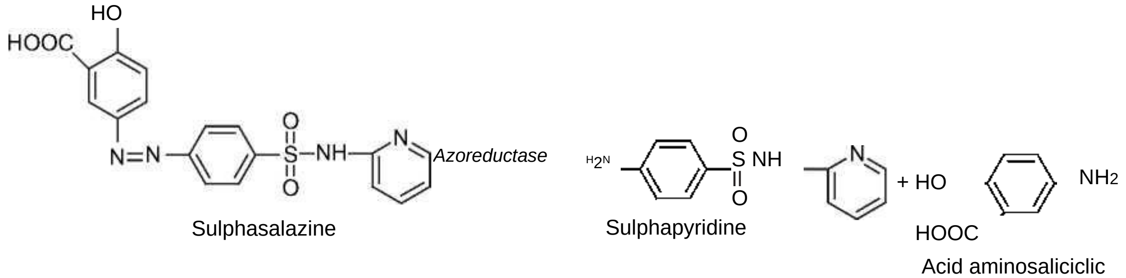
Azotul bazic de pirolidină crește solubilitatea în apă a medicamentului părinte rolitetraciclină. Baza Mannich se hidrolizează complet și rapid în mediu apos pentru a da tetraciclina activă.

Legătura azo: Promedicamentele aminelor sunt preparate ocazional prin încorporarea lor într-o legătură azo. Prin acțiunea *azo reductazei* compușii amino sunt eliberați in vivo.

- Medicamentul Prontosil este inactiv in vitro, dar este activ in vivo deoarece este transformat în sulfanilamidă de către enzimele *azo reductază*.

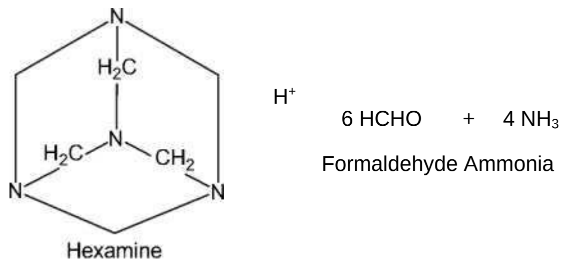

Azoreductase
Prontosil
1,2,4 Triamino benzene
Sulfanilamide

- Sulfasalazina prin acțiunea *azo reductazei* eliberează acidul amino salicilic și sulfapiridina. Generarea acidului salicilic antiinflamator înainte de absorbție previne absorbția sistemică a agenților și mărește concentrația acestuia în locul activ.



Porțiune carbonil: Conversia funcționalităților carbonil, cum ar fi aldehida și cetona, în pro-medicament nu a fost găsită pentru utilizare clinică largă. Ele sunt transformate în derivați în care carbonul carbonil sp ^{2} este convertit ca carbon hibridizat sp ^{3} atașat la hetero-atomi. Aceste pro-medicamente sunt reconvertite în compus carbonil prin hidroliză.

De exemplu, hexamina eliberează formaldehidă în urină (PH acid) , care acționează ca un agent antibacterian.



Diferențele dintre bioprecursori și promedicamente purtători sunt prezentate în Tabelul 6.1.

Tabelul 6.1 Diferențele dintre bioprecursori și promedicamente purtători.

Caracteristică	Purtător Pro-droguri	Bioprecursori
Constituţie	Principii active + grup de purtători	Niciun grup de transportatori
Bioactivare	Hidrolitic	Oxidativ sau reductiv
Cataliză	Chimic sau enzimatic	Numai enzimatic
Lipofilitate	Puternic modificat	Puțin modificat

APLICAȚII PRO-DROG

Scopul dezvoltării pro-medicamentului este, în cele mai multe cazuri, de a rezolva probleme specifice farmaceutice sau farmacologice și farmacocinetice. Principalele obiective ale pro-drog sunt următoarele:

- Îmbunătățirea gustului.
- Îmbunătățirea mirosului.
- Creșterea biodisponibilității.
- Îmbunătățirea stabilității și proprietăților de solubilitate.
- Scăderea toxicității și a reacțiilor adverse.
- Creșterea specificității site-ului.
- Durata crescută a acțiunilor farmacologice.
- Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția medicamentelor afectează farmacocinectia.

Îmbunătățirea gustului

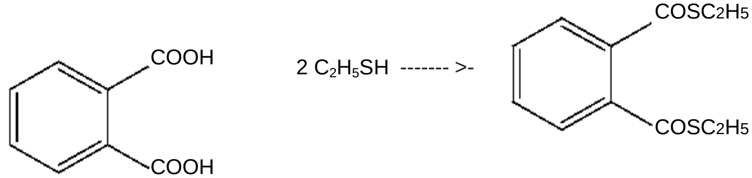
Unul dintre motivele pentru complianța slabă a pacientului, în special în cazul copiilor, este amărăciunea, aciditatea sau causticitatea medicamentului. Sunt adoptate două abordări pentru a depăși gustul prost al drogurilor. Prima este reducerea solubilității medicamentului în salivă, iar cealaltă este reducerea afinității medicamentului față de receptorii gustativi, mascand astfel - amărăciunea. Câteva exemple de medicamente cu gust îmbunătățit sunt date în Tabelul 6.2.

Tabelul 6.2 Medicamente cu gust îmbunătățit.

Medicamentul părinte	Pro-medicament cu gust îmbunătățit
Cloramfenicol	Ester palmitat
Clindamicina	Ester palmitat
Sulfisoxazol	Ester acetil
Eritromicina	Estolate

Îmbunătățirea Mirosului

Mirosul unui compus depinde de presiunea sa de vapori; un lichid cu vapori mari va avea un miros puternic. De exemplu, etil mercaptanul este un lichid urât mirositor utilizat în tratamentul leprei. Acesta este transformat în ester ftalat, un ditioizoftalat de dietil care are un punct de fierbere mai mare și este inodor.

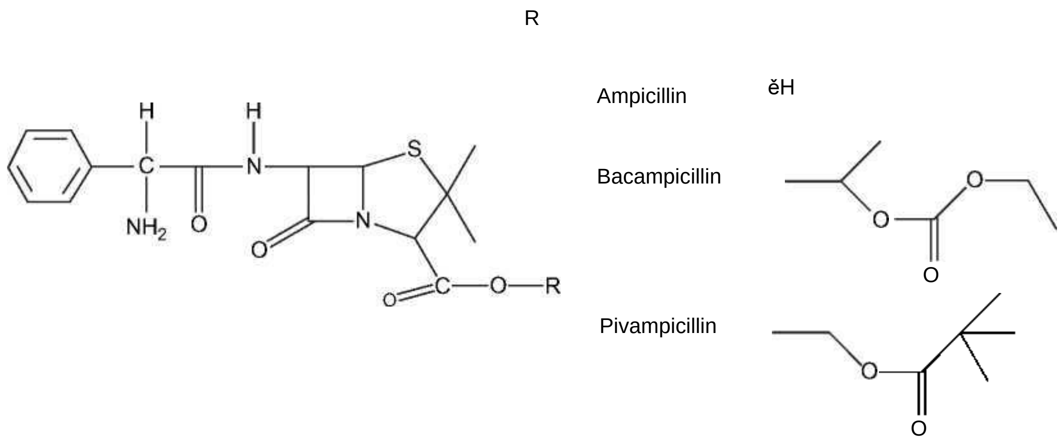


Phthalic acid   Ethyl mercaptan   Phthalate ester

Îmbunătățirea biodisponibilității (lipofilitate)

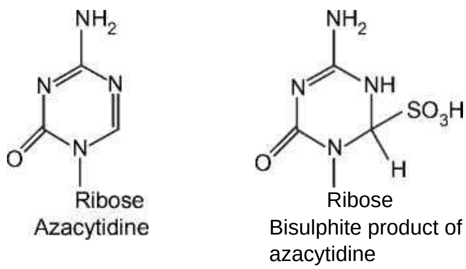
Datorită prezenței unei grupări amino în lanțul lateral, ampicilina are o lipofilitate scăzută și este absorbită doar în proporție de 30-40% atunci când este administrată pe cale orală. Modificarea polarității acestui antibiotic, prin esterificarea

Gruparea carboxil liberă are ca rezultat compuși care sunt complet absorbiți, adică cu o biodisponibilitate mai mare decât ampicilina părinte.



Improvement of Stability and Solubility

Stability: To improve their stability, prodrug approach is a good technique. Several drugs may decompose in their shelf life or in the gastro intestinal tract (GIT) when used orally. An antineoplastic drug, Azacytidine, hydrolyse readily in acidic pH, but the bisulphite prodrug of it is more stable.

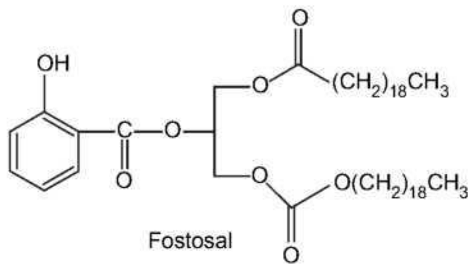


Solubility: Hydrophilic or water-soluble drugs are needed when parenteral or ophthalmic ester such as hemi-glutarate or hemi-phthalates, the other half of this acid amine salts, and renders the moiety more soluble.

Parent drug	Pro-drug with enchanced hydrophilicity
Tocophenols	Sodium succinate ester
Metronidazole	Amino acid esters

Decreased Toxicity and Adverse Reactions

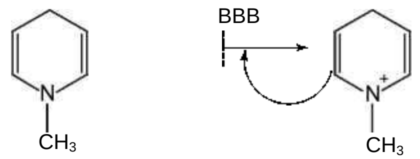
Carboxylic acids and phenols are sometimes too toxic to be employed as such in clinical practice. Ester prodrugs of the acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs are devoid of gastric ulcerogenic activity and is considered as one of the



Fostosal

Livrare de medicamente specifice site-ului

Multe pro-medicamente ar putea fi preparate astfel încât să fie livrate la un anumit loc, reducând astfel toxicitatea pentru alte organe. Sistemul de livrare chimică redox dihidropiridină/piridiniu este foarte util pentru creier.

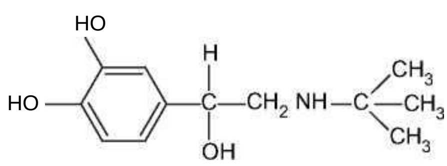


Dihydropyridine (Lipophilic)

Pyridinum system (Hydrophilic)

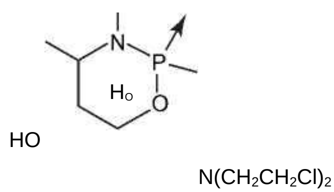
Creșterea duratei de acțiune

p- toluat promedicament al *N* - *t-*butil noradrenalinei asigură o durată mai lungă de activitate bronhodilatatoare decât medicamentul de bază. Pro-medicamentul este distribuit de preferință în țesuturile pulmonare, mai degrabă decât în plasmă sau inimă, astfel încât să se exercite efectul bronhodilatator.



PROMEDICAMENT BIO-PRECURSOR

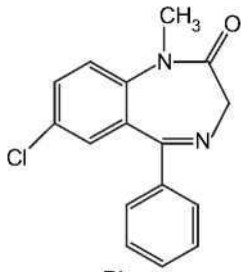
Promedicamentul bio-precursor nu conține un purtător sau o promoție, ci mai degrabă conține o funcție latentă-
care este transformată metabolic sau chimic în moleculă



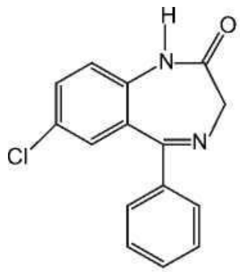
activă de medicament. Tipurile de activare implică faza I, cum ar fi oxidarea, reducerea, fosforilarea sau activarea chimică.

Bioactivare: Hidroxilarea ciclofosfamidei urmată de descompunerea metabolitului transformă promedicamentul în muştarul fosfoxamidă citotoxic.

N-dealchilare: Multe medicamente sunt transformate în forma lor de metabolit activ prin ***N-*** dealchilare

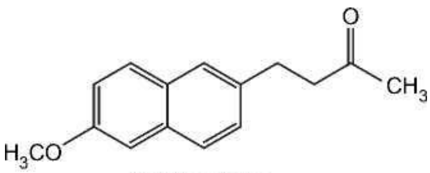


Diazepam

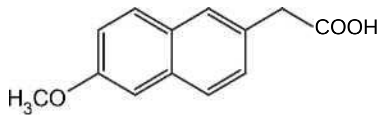


Desmethyl diazepam

Oxidare: promedicamentul nabumetona în care gruparea formil formată este oxidată într-o grupă carboxilat și generează medicamentul activ.

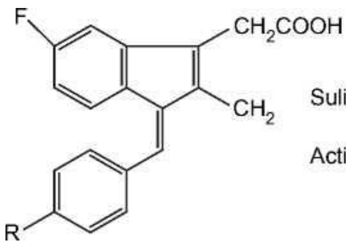


Nabume tone
(Prodrug)



(Active form)

Reducere: medicamentul antiinflamator nesteroidian sulindac este redus in vivo la forma activă.



Sulindac R O t S CH 3

Active form R S CH 3

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Descrieți diferitele abordări ale descoperirii lead-urilor.
2. Care sunt diferitele tipuri de receptori existente? Descrie-le cu exemple potrivite.
3. Care sunt diferitele forțe implicate în interacțiunea receptorilor de medicamente?
   Explicați oricare dintre ele.
4. Explicați diferiții factori care afectează interacțiunea medicament-receptor.
5. Scrieți în detaliu despre proiectarea medicamentelor asistată de computer

(CADD).

6. Definiți QSAR și explicați despre analiza Hansch și analiza Free-Wilson.
7. Scrieți în detaliu despre pașii implicați în studiile QSAR.
8. Scrieți o notă cu privire la următoarele.
   (a) Analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA) (b) Analiza indicilor de similaritate moleculară comparativă (CoMSIA)
9. Ce este chimia combinatorie? Scrieți aplicația sa în descoperirea medicamentului.
10. Scrieți o notă despre sinteza combinatorie pe fază solidă.
11. Ce este pro-drog? Scrieți clasificarea lor pe baza grupului funcțional.
12. Care sunt avantajele pro-drogurilor? Explicați cu exemple potrivite.
13. Scrieți o notă despre promedicamentul bioprecursor

LECTURI SUGERATE

1. Abedi J. Metoda HPLC pentru purificarea compuşilor organici (Raleigh, NC). Brevet SUA 6413431, Număr cerere: 09/625606, Data publicării: 02/07/2002, Data depunerii: 26/07/2000.
2. Abraham DJ. „Istoria relațiilor cantitative structură-activitate". În *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn. a 6-a), C. Selassie (ed.), Vol I. New York: John Wiley, 2003.
3. Bayer E, Hemmasi B, Alebert K, Rapp W și Dengler M. „Peptide, structure and function". În *Proceeding of the Eighth American Peptide Symposium* , Hruby VJ și Rich DH (eds), p. 87. Rockford, IL: Pierce Chemical Company, 1983.
4. Block JH și Beale JM. *Manualul lui Wilson Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică* (edn a 11-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2004.
5. Choi B și Zocchi G. „Guanylat kinase, induced fit, and the allosteric spring probe". *Biophys J* 92(5): 1651–658, 2007.
6. Eberle AN, Atherton E, Dryland A și Sheppard RC. „Sinteza peptidelor. IX: Sinteza în fază solidă a hormonului de concentrare a melaninei folosind o metodă de poliamidă cu flux continuu". *J Chem Soc* 2: 361–67, 1986.
7. Gould RF (ed.). *Corelații biologice: Abordarea Hansch* . Advances in Chemistry Series, nr. 114. Washington DC: American Chemical Society, 1972.
8. Hansch C, Leo C și Hoekman D. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants* . Washington: Societatea Americană de Chimie, 1995.
9. Houghten RA și Dooley CT. *Bio Med Chem Lett* 3. 405–12, 1993.
10. Kadam SS, Mahaik HR și Bothara KG. „Principii ale chimiei medicinale". *QSAR* 1: 435, 1986.
11. Lam KS, Salmon SE, Hersch EM, Hruby VJ, Kazmierski WM și Knapp RJ. *Natura* 354. 82–84, 1991.
12. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.

13. Maehle AH. „Cuantificarea și diferențierea teoriei receptorilor de droguri”. *Ann Sci* 62(4): 479–500, 2005.
14. Marshall GR, Barry CD, Bosshard HE, Dammkoehler RA și Dunn DA. „Parametrul conformațional în proiectarea medicamentelor: abordarea analogică activă, în proiectarea medicamentelor asistată de computer”. ACS Symposia, 112, Olson EC și Christofferson RE (eds). Washington DC: Societatea Americană de Chimie, 1979.

15. Martin YC. „Perspectiva unui practician asupra rolului analizei activității structurii cantitative în chimia medicinală”. *J Med Chem* 24: 229, 1981.
16. Merrifield RB. „Sinteza peptidelor în fază solidă. I. Sinteza unei tetrapeptide'. *J Am Chem Soc* 85: 2149–154, 1963.
17. Merrifield RB. *Angew Chem Int Ed Engl* 24: 799, 1985.
18. Robert F Gould (ed.). *Corelații biologice - Abordarea Hansch. Advances in Chemistry* Series, nr. 114. Washington DC: American Chemical Society, 1972.
19. Schaad LJ, Hess BA Jr, Purcell WP, Cammarata A, Franke R și Kubinyi H. „Compatibilitatea relațiilor cantitative structură-activitate Free-Wilson și Hansch”. *J Med Chem* 24: 900, 1981.
20. Seydel JK. *QSAR și strategii în proiectarea compușilor bioactivi* . Weinheim: Wiley-VCH, 1985.
21. Sieber P și Riniker B. *Tetrahedron Lett* 28: 6031–6034, 1987.
22. Stuper AJ, Brugger WE și Jurs PC. „Studii asistate de computer ale structurii *chimice* și activității genotoxice prin tehnici de recunoaștere a modelelor”. În *Chemometrics: Theory and Application* , Kowalski BR (ed.). Washington, DC: Societatea Americană de Chimie, 1977.
23. Thompson LA și Ellman JA. *Tetrahedron Lett* 35: 9333, 1994.
24. Topliss JG. *Relațiile cantitative structură-activitate ale drogurilor* . New York: Academic Press, 1983.

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

SECȚIUNEA III

MEDICAMENTE ACȚIONARE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Chapter 1

Sistemul nervos central

INTRODUCERE

Medicamentele care acţionează asupra sistemului nervos central (SNC) influenţează viaţa tuturor în orice moment. Aceste medicamente pot ameliora selectiv durerea, pot reduce febra, pot suprima mişcarea dezordonată, pot induce somnul sau trezirea şi pot reduce dorinţa de a mânca sau pot alia tendinţa de a vomita. Selectiv, medicamentele care acţionează pot fi utilizate pentru a trata anxietatea, mania, depresia sau schizofrenia şi face acest lucru fără a modifica conştiinţa.

Monoaminele au fost primii transmiţători ai sistemului nervos central identificaţi. Căile neuronilor noradrenergici, dopaminergici şi serotoninergici la animalele de laborator au fost produse şi aceleaşi caracteristici de bază au fost confirmate în creierul uman. Neurotransmiţătorii sunt clasificaţi în funcţie de natura lor chimică, adică aminoacizi, amine, monopeptide şi purine.

Semnele electrofiziologice de acţiune în SNC se împart în două categorii (i) excitatoare (produce depolarizare) şi (ii) inhibitoare (produce hiperpolarizare) în neuroni. Unii dintre aceştia care modulează SNC se numesc neuromodulatori. Acţiunea excitatoare este produsă de glutamat, aspartat şi alte catecolamine biogene. Acţiunea inhibitorie este produsă de GABA şi glicină. Neuromodulatorii sunt hormoni steroizi circulanţi, adenozina eliberată local şi alte purine. Neurotransmiţătorii sunt discutaţi în secţiunea „Aspecte funcţionale".

Aminoacizi

Există o largă răspândire a reglării GABA, glicinei şi glutamatului observate în SNC. Eliberarile de GABA se corelează cu frecvenţa stimulării nervoase, care produc o conductanţă crescută a ionilor Cl^- pentru a produce inhibiţie prin hiperpolarizare şi mediază inhibarea presinaptică. Sistemul energetic GABA prezent în cortexul cerebral, bulbul olfactiv, hipocampus şi muşchii septali laterali. Receptorii GABA există în tipurile A şi B. Glicina este un alt aminoacid inhibitor,

proeminent în trunchiul cerebral și măduva spinării. Glutamatul și aspartatul se găsesc din abundență în creier și sunt neurotransmițători excitatori extrem de puternici care acționează prin receptorul *N*- metil D -aspartat (NMDA). Activarea receptorilor NMDA produce potențarea pe termen lung în hipocamp și la concentrație mare, glutamatul produce excitotoxicitate care duce la semne neurotoxice.

Calea adrenergică în SNC

Corpurile celulare ale neuronilor noradrenergici apar în grupuri mici în puţ şi medulare şi trimit axoni extensiv ramificaţi la multe grupuri proeminente din locus cerulus. Există o relaţie strânsă între stările de spirit şi stările de excitare; indivizii depresivi sunt de obicei letargici şi nu răspund la stimulii externi. Ipoteza catecolaminei a tulburărilor afective a sugerat că depresia rezultă dintr-o deficienţă funcţională de nor-adrenalină în anumite părţi ale creierului, în timp ce mania rezultă dintr-un exces, iar reglarea tensiunii arteriale în SNC mediată prin α_2 auto receptori.

Aspecte funcționale ale dopaminei

Dopamina este un neurotransmiţător, precum şi un precursor principal al noradrenalinei. Este degradat într-un mod similar cu noradrenalina. Ele sunt conectate cu calea nigrostriatală, care este importantă în controlul motor, căile mezolimbice care merg de la grupuri de celule din mijlocul creierului până la părţi ale sistemului limbic. Boala Parkinson este asociată cu o deficienţă a neuronilor dopaminergici nigrostriatali. Efectele comportamentale ale unei activităţi de dopamină în exces constituie modele de comportament stereotipe şi pot fi produse de agenţii de eliberare a dopaminei.

Aspecte funcționale ale 5-HT

Localizarea precisă a neuronilor 5-HT în trunchiul cerebral şi în părţile creierului reglează halucinaţiile, schimbările comportamentale, somnul, starea de veghe, starea de spirit, comportamentul de hrănire şi controlul transmiterii senzoriale. Receptorii 5-HT sunt concentraţi în nucleii rafei din linia mediană din puţ şi medulare, proiectându-se difuz către cortex, sistemul limbic, hipotalamus şi măduva spinării, similar neuronului noradrenergic. Ei exercită efecte inhibitoare sau excitatoare asupra neuronilor individuali, acţionând fie presinaptic, fie postsinaptic.

Transmiterea colinergică în SNC

Acetilcolina este larg distribuită în nucleele bazale ale creierului anterior, proiecţii septohipocampale; interneuron scurt în striat şi nucleul accumbans. Atât receptorii de acetilcolină nicotinici cât şi muscarinici se găsesc predominant în SNC. Primele mediază efectele centrale ale nicotinei prin receptorii nicotinici localizaţi în principal în presinapsă. Receptorii muscarnici par să medieze principalele efecte comportamentale asociate cu acetilcolina, cum ar fi excitarea, învăţarea şi memoria. Anumite boli neurodegenerative, adică demenţa şi boala Parkinson sunt asociate cu anomalii ale căilor colinergice.

Alți neurotransmițători și funcții în SNC

Histamina este un alt neurotransmițător, neuronii histaminergici își au originea într-o zonă mică a hipotalamusului și au o distribuție largă. Histamina este activă în orele de veghe, iar antagoniştii receptorilor histaminici sunt puternic sedative şi antiemetice.

În purine, sunt prezente adenozin trifosfat (ATP) și adenozină. ATP este transformat în adenozin difosfat (ADP) și adenozin monofosfat (AMP). Adenozina exercită în principal efecte inhibitoare prin

A_1 și A_2 au ca rezultat efect sedativ, anticonvulsivant și neuro-protector; acţionează şi ca un mecanism de siguranţă.

Acești neurotransmițători și aspectele funcționale sunt necesare pentru menținerea homeostaziei în creier și multe medicamente acționează asupra acestor funcții pentru a modifica activitatea SNC și produce acțiuni sedative, hipnotice, antianxietate, depresive, antiepileptice și anestezice.

Chapter 2

Sedative și hipnotice

INTRODUCERE

Sedativele sunt medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC) care reduc emoţia, tensiunea și produc relaxare. Hipnoticele sunt medicamente care deprimă SNC și produc somn similar cu cel al somnului natural. Atât acţiunea sedativă cât și cea hipnotică pot rezida în același medicament. La doze mai mici, medicamentul poate acţiona ca sedativ, în timp ce la o doză mai mare același medicament poate acţiona ca hipnotic.

Agenţii utilizaţi ca sedative și hipnotice includ un număr mare de compuși cu structură chimică diversă, indicaţi în clasificare și proprietăţi farmacologice, care au capacitatea comună de a induce o depresie neselectivă, reversibilă a SNC.

Medicamentele sedative și hipnotice sunt frecvent utilizate în medicaţia preanestezică și ca terapie adjuvantă în psihiatrie. Un număr mare de medicamente sedative și hipnotice traversează bariera placentară, prin urmare utilizarea lor cronică în timpul sarcinii poate provoca efect de sevraj la nou-născut. Multe dintre aceste substanţe sunt excretate în laptele matern și, prin urmare, utilizarea lor cronică în timpul alăptării poate provoca sedare sugarului.

Sedativele și hipnoticele sunt, de asemenea, utilizate după cum urmează:

- agenţi anti-anxietate
- anticonvulsivante
- relaxante musculare
- anestezice generale
- medicatie preanestezica
- antipsihiatrice
- pentru a potența medicamentele analgezice
- adjuvant la anestezie
- un co-medicament în tratamentul hipertensiunii arteriale

Farmacologia clinică a sedativelor și hipnoticelor include următoarele:

Tratamentul stărilor de anxietate

Comportamentul psihologic și răspunsurile fiziologice care caracterizează anxietatea pot fi sub mai multe forme. De obicei, conștientizarea psihică a anxietății este însoțită de o tensiune motorie sporită și hiperactivitate autonomă. Benzodiazepinele continuă să fie utilizate pe scară largă pentru gestionarea stărilor de anxietate. Deoarece simptomele de anxietate pot fi ameliorate de multe benzodiazepine, nu este ușor să demonstrăm superioritatea unui medicament individual față de altul.

Tratamentul problemelor de somn

Terapiile nonfarmacologice sunt uneori utile pentru problemele de somn, inclusiv dieta adecvată și exerciții fizice, evitând stimulente înainte de a te retrage și asigurând un mediu confortabil de dormit. În unele cazuri, pacientul va avea nevoie și ar trebui să i se administreze un sedativ și hipnotic. Benzodiazepinele pot determina o scădere dependentă de doză atât a mișcării rapide a globului ocular, cât și a mișcării nerapide a globului ocular și pot provoca somn lent, deși într-o măsură mai mică decât barbituricele. Zolpidemul și zaleplonul sunt mai puțin probabil să schimbe tiparul de somn decât benzodiazepinele.

Alte utilizări terapeutice

Medicamentele cu acțiune prelungită, cum ar fi clordiazepoxidul, diazepamul și, într-o măsură mai mică, fenobarbitalul sunt administrate în doze progresiv descrescătoare pacienților în timpul retragerii dependenței psihologice de etanol sau alte hipnotice sedative. Meprobamatul și alte benzodiazepine sunt frecvent utilizate ca relaxanți ai mușchilor scheletici.

BAZELE MOLECULARE ALE NEUROTRANSMITĂTOARELOR INHIBITORII

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este principalul transmițător inhibitor din creier. GABA se formează din glutamat prin acțiunea decarboxilazei acidului glutamic. Acțiunea sa este încheiată prin recaptare, dar și prin dezaminare catalizată de transaminaza GABA. Există două tipuri de receptori GABA, adică $GABA_A$ și $GABA_{B.\ Receptorii}$ $GABA_A$, care apar în principal postsinaptic, sunt cuplati direct la canalele de clorură, deschiderea cărora reduce excitabilitatea membranei. Alte medicamente care interacționează cu receptorii și canalele GABA includ benzodiazepinele, neurosteroizii, inclusiv metaboliții endogeni de progesteron și alți depresori ai SNC, cum ar fi barbituricele, care facilitează acțiunea GABA. Receptorii $GABA_B$ sunt receptori cuplați cu proteina G legați de inhibarea formării cAMP. Ele provoacă inhibare pre și postsinaptică prin inhibarea deschiderilor canalelor de $Ca^{2+\ și\ creșterea}$ conductanței K^+ . Baclofenul este un agonist al receptorilor $GABA_B$ utilizat pentru a trata spasticitatea. Glicina este un alt transmițător inhibitor similar funcțional cu acțiunea GABA.

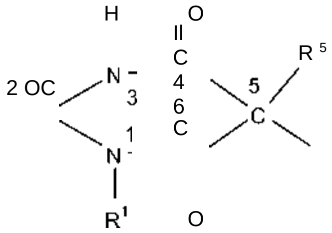
CLASIFICARE

Sedativele și hipnoticele sunt clasificate pe baza structurii lor chimice, după cum urmează:

1. Barbituricele
2. Benzodiazepine
3. Hipnotice aciclice care conțin azot
4. Hipnotice ciclice care conțin azot
5. Alcooli și aldehide
6. Derivați ai acetilenei

7. Diverse
   a. Săruri anorganice
   b. Acizi și esteri
   c. Agenți antihistaminici și anticolinergici
   d. Suphones
   e. Extracte de plante
   f. Substante endogene
   g. Alte opioide: morfina, petidina
   h. Neuroleptice: clorpromazină, triflupromazină
8. Agenți mai noi

1. Barbituricele



Barbituricele sunt clasificate în continuare în funcție de durata acțiunii lor.

o. Barbiturice cu acțiune prelungită (6 ore sau mai mult de 6 ore)

Nume	R 1	R 5	R 5′
Barbital	– H	–C2H5	–C2H5
Fenobarbital	– H	–C2H5	–C6H5
Mefobarbital	$-CH_3$	–C2H5	–C6H5
Metarbital	$-CH_3$	–C2H5	–C2H5

b. Barbiturice cu acțiune intermediară (3-6 ore)

Nume	R 1	R 5	R 5′
Amobarbital	– H	–C2H5	CH_2CH_2CH (CH_3, CH_3)
Butabarbital	– H	–C2H5	CHĕCH $_2$ ĕCH $_3$ / CH_3
Aprobarbital	– H	CH_2 = CH–CH_2 –	$(CH_3)_2CH$–
Talbutal	– H	CH_2 = CH–CH_2 –	$CH_3CH_2CH(CH_3)$–
Butalbital	– H	CH_2 = CH–CH_2 –	$(CH_3)_2CHCH_2$ –
Hexobarbital	$-CH_3$	$-CH_3$	

c. Barbiturice cu acțiune scurtă (mai puțin de 3 ore)

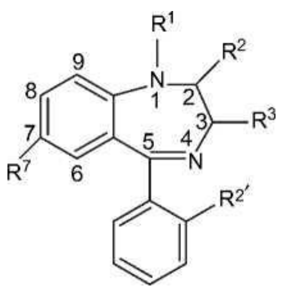
Nume	R 1	R 5	R 5′
pentobarbital	– H	$–C_2H_5$	$CH_3CH_2CH_2CH$ CH_3
Secobarbital	– H	$CH_2 = CH – CH_2$ -	$CH_3(CH_2)_2CH$ CH_3
Ciclobarbital	– H	$–C_2H_5$	
Heptabarbital	– H	$–C_2H_5$	

d. Barbiturice cu acțiune ultrascurtă (15 min)

Nume	R 1	R 5	R 5′
Tiopentonă	– H	$–C_2H_5$	$CH(CH_2)_2CH_3$ CH_3

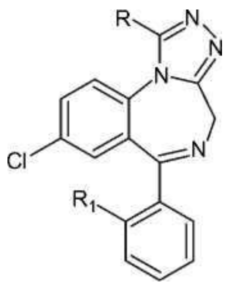
(La C – 2 = S în loc de = O)

2. Benzodiazepine

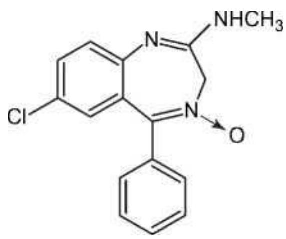


Nume	R 1	R 2	R 3	R 7	R 2′
Diazepam	$-CH_3$	= O	– H	– Cl	– H
Oxazepam	– H	= O	-OH	– Cl	– H
Clordesmetil diazepam	– H	= O	– H	– Cl	– Cl
fosazepam	O	= O	– H	– Cl	– H
Prazepam	$(CH_2)P(CH_3)_2$ CH_2	= O	– H	– Cl	– H
Nitrazepam	– H	= O	– H	NU_2	– H
Nordiazepam	– H	= O	– H	– Cl	– H
Nimetazepam	$-CH_3$	= O	– H	NU_2	– H
Flunitrazepam	-CH3	= O	-H	$-NU_2$	-F
Flurazepam	$-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	= O	-H	-Cl	-F
Quazepam	–CH2CF3	= S	-H	-Cl	-F
Halozepam	–CH2CF3	= O	– H	– Cl	– H
Temazepam	$-CH_3$	= O	-OH	– Cl	– H
Lorazepam	– H	= O	-OH	– Cl	– Cl
Clonazepam	– H	= O	– H	NU_2	– Cl
Doxefazepam	–CH2OH	= O	-OH	– Cl	– F

Triazolo benzodiazepine



Name	R	R_1
Alprazolam	$-CH_3$	–H
Triazolam	$-CH_3$	– Cl
Estazolam	–H	–H



Chlordiazepoxide

3. Hipnotice aciclice care conțin azot (ureide aciclice **)**

a. Uretani

$OCONH_2$ C CH

Etinamat

b. Ureides

C_2H_5 C H H C $CONHCONH_2$ $(C_2H_5)_2$ěCě$CONHCONH_2$

CH3C2H5Br

Capuride Carbromal

$(CH_3)_2$CHěCHě$CONHCONH_2$

Br

Bromovalurea

c. Carbamații

CH_2OCONH_2

H_3CěH_2CěH_2CěCěCH_3

CH_2OCONH_2 Meprobamat

d. Amide

C2H5

C_2H_5CH CH $CONH_2$

CH3C2H5

Valnoctamidă

$CH_3CH_2CH_2$ěCH C $CONH_2$ C2H5

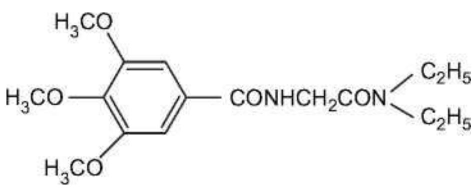
O

Oxanamide

CH_2=CHěCH_2ěCě$CONH_2$

C2H5

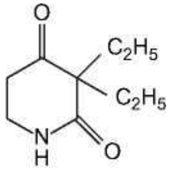
Dietil alil acetamidă

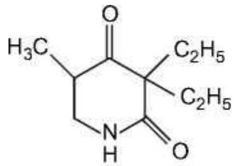


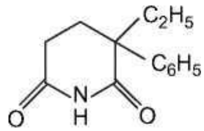
Trimethoxy benzglycine

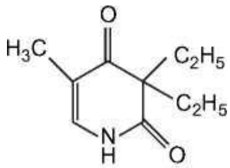
4. Hipnotice ciclice care conțin azot

o. Piperidinedione

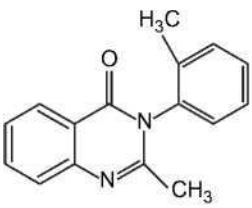

Dihydroprylone

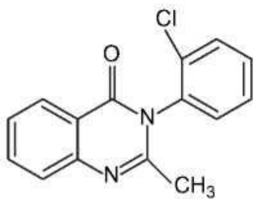

Methyprylone

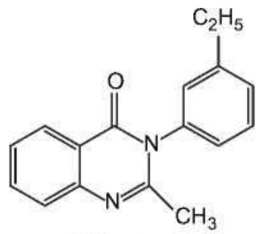

Glutethimide


Ethypicone

b. Quinazolinone


Methaqualone


Mecloqualone


Ethinazone

5. Alcooli și aldehide

CH 3

CH3CC2H5

OH

Hidrat de amilenă

CH3CCCl3

OH

Clorbutanol

OH

CCl_3CH

OH

Chloral hydrate

CH 3

CH3

C2H5 C C CH

OH

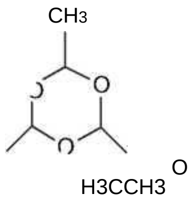
Methyl pentynol

OH

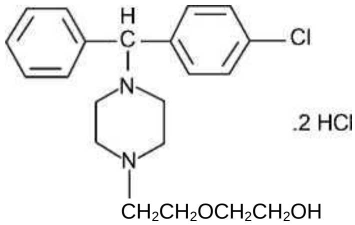
HC CCCH=CHCl

CH 2 CH 3

Eticlorvinol

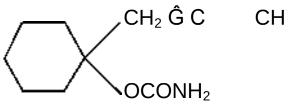


Paraldehidă

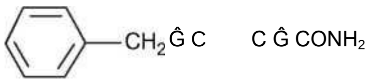


Hydroxyzine HCl

6. Derivați de actilenă



Hexapropymate



Carfimate

7. Diverse

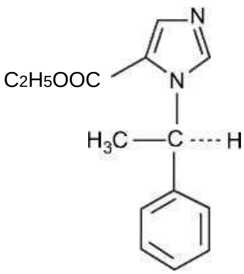
a. Săruri anorganice

KBr, sulfat de magneziu

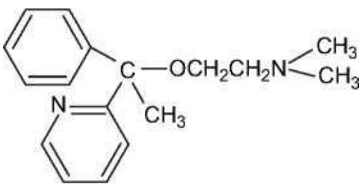
b. Acizi și esteri

Triptofan, 5-hidroxi triptofan

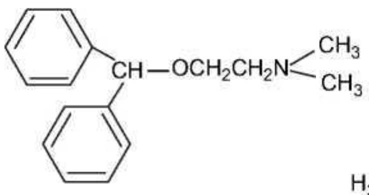
Etomidat



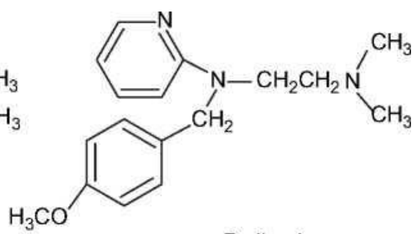
c. Antihistaminice și anticolinergice



Doxylamine



Difenhidramină



Pyrilamine

d. Sulfone

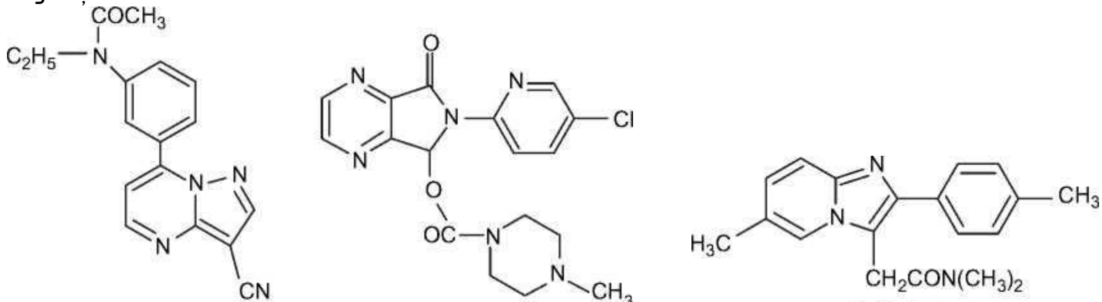
Toxic-nu este utilizat

e. Extracte de plante din

Radix valerianae
Rauwolfi a serpentina
Avana sativa
Glandula lupuli

f. Substante endogene: peptide

8. Agenți mai noi



Zaleplon Zopiclone Zolpidem

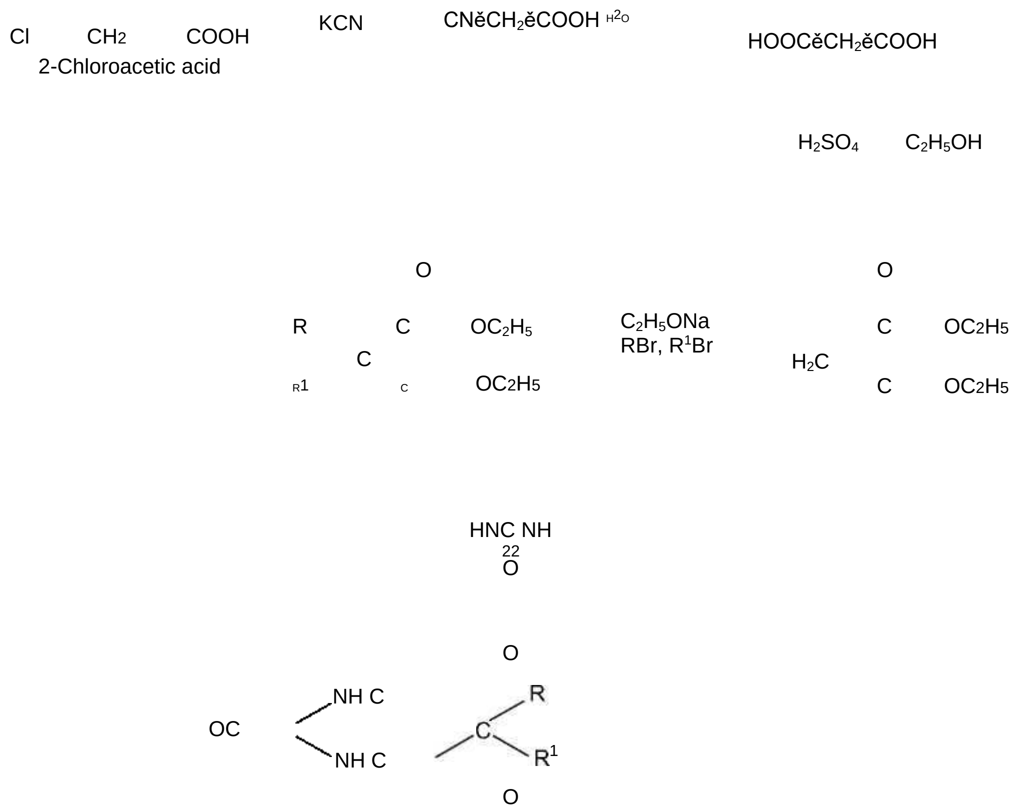
SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

O
()
! R
NH$_2$ HOOC H NH C x H (i) C$_2$H$_5$ONa NH C
OCNH$_2$ Cκ ----------▶OC C (ii) R^{1}Br, R^{2}Br O C NH C C R1
HOOC z 4 H NH C H

O
O

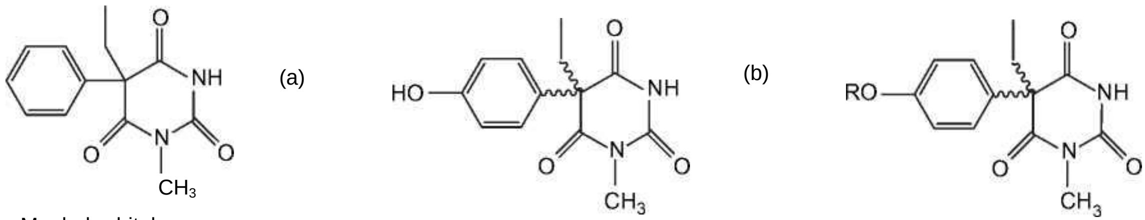
Urea Malonic acid Barbituric acid 5,5^1-Substituted barbiturate

Route II: From chloroacetic acid



5,5′-Barbituric substituit

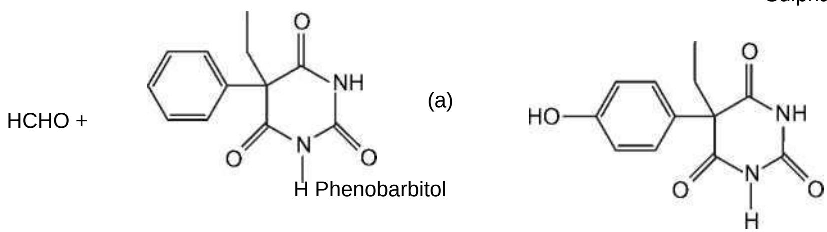
Metabolismul barbituricelor: Aceste medicamente sunt metabolizate în ficat și formează mai puțini compuși lipofili. Acestea sunt mediate prin conjugarea glucuronidelor sau sulfatului.



Mephobarbitol

R = Glucuronide (or) Sulphate conjugation

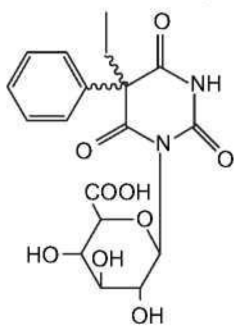
(c)



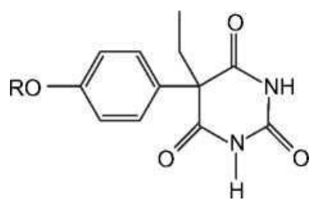
H Phenobarbitol

(b)

R = Glucuronidă (sau) Conjugare cu sulfat



Glucuronide conjugate

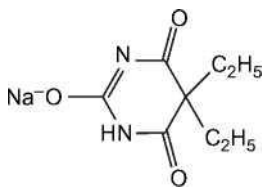


Utilizări: Sunt utilizate ca sedative, hipnotice și anticonvulsivante. Ele sunt administrate pe cale intravenoasă (IV) pentru inducerea anesteziei.

1. Barbitona de sodiu (Barbital de sodiu)

5,5′-dietilbarbiturat de sodiu

Proprietăți și utilizări: Baritonul de sodiu există sub formă de pulbere albă, cristalină sau cristale incolore, care este solubilă în apă clocotită și în alcool,

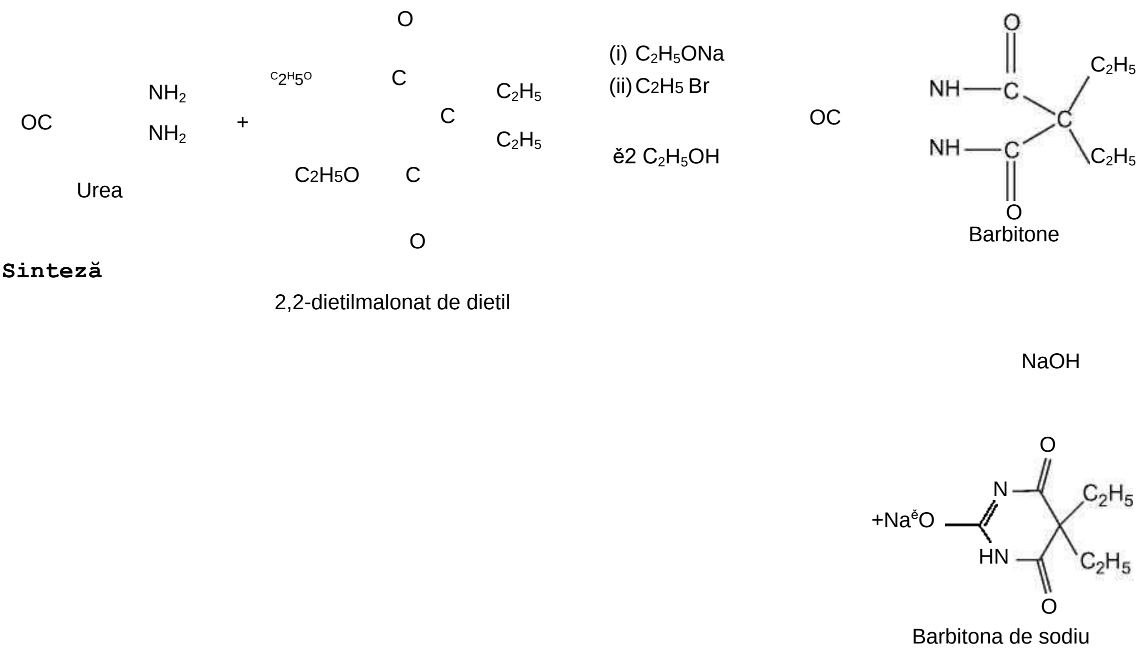


dar doar ușor solubilă în apă. Formează săruri solubile în apă

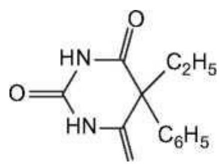
cu hidroxid de sodiu. Este un puternic medicament hipnotic și utilizat în general în tratamentul crizelor epileptice.

Test: Se dizolvă substanța în piridină și la aceasta se adaugă soluție de timolftaleină și soluție de azotat de argint în piridină și se titrează soluția cu hidroxid de sodiu metanolic 0,1. Punctul final este aspectul de culoare albastră.

Sinteză



2. **Fenobarbitona** (Fenobarbital, Luminal)

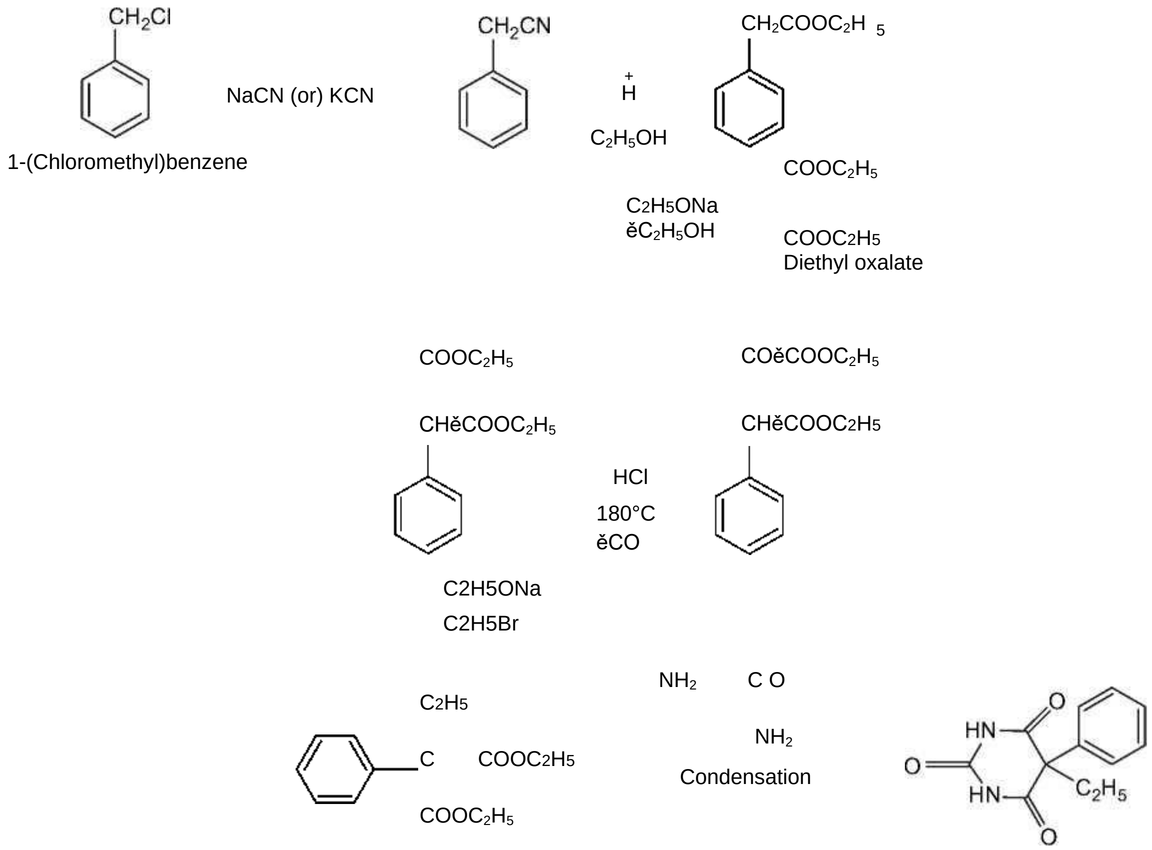


Acid 5-etil-5-fenil barbituric

Proprietăți și utilizări: Fenobarbitalul de sodiu este o substanță higroscopică. Este o pulbere albă, cristalină, liber solubilă în apă și, de asemenea, solubilă în alcool. Este utilizat ca sedativ, hipnotic și antiepileptic (medicament de elecție în tratamentul epilepsiei bunicilor și micilor). Este util în stările nervoase și tensionale asociate. O supradoză cu acesta poate duce la comă, depresie respiratorie severă, hipotensiune arterială care duce la colaps cardio-vascular

și insuficiență renală.

Synthesis



Phenobarbital

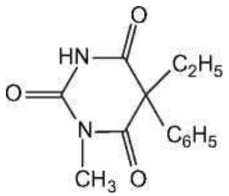
Test: Se dizolvă proba în apă și se adaugă acid sulfuric 0,05 M. Se încălzește amestecul până la punctul de fierbere și apoi se răcește. Se adaugă metanol și se agită până când dizolvarea este completă. Efectuați o titrare potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M. După primul punct de flexie, se întrerupe adăugarea de hidroxid de sodiu , se adaugă 10 ml de piridină, se amestecă și se continuă titrarea. Citiți volumul adăugat între cele două puncte de flexie.

Depozitare: Trebuie depozitat într-un recipient ermetic bine închis.

Doză: Pentru sedare: Adult: 30-120 mg/zi în 2-3 prize. Copii: 6 mg/kg/zi. Pentru hipnotice: Adult: 100-320 mg la culcare. A nu se administra mai mult de 2 saptamani pentru tratamentul insomniei. Prin cale IV pentru sedare preoperatorie: Copil: 1-3 mg/kg cu 1-1,5 ore înainte de procedură.

Forme de dozare: fenobarbital sodiu tablete IP, BP, fenobarbital sodiu injectabil IP, fenobarbital comprimate IP, fenobarbital injectabil BP, fenobarbital soluție orală pediatrică BP

3. Methyl phenobarbitone (Mephobarbital)



5-Ethyl-1-methyl-5-phenyl barbituric acid

Synthesis

OC NH_2 NH_2 + $(CH_3)_2SO_4$ OC NH_2 NH

Uree

CH_3

N -metil uree

O

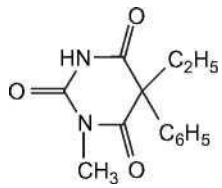
C2H5OC ч CH

c 25

c 2 H 5 o C c C6H5

25

O



Methyl phenobarbitone

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, cristalină, inodoră, cu gust amar și o soluție saturată de acid la turnesol. Solubil în apă, alcool, cloroform și în soluții de hidroxizi alcalini sau ați de carbon. Mefobarbitona este un sedativ puternic cu acțiune anticonvulsivă, dar un hipnotic relativ ușor. Prin urmare, este utilizat pentru ameliorarea anxietății, tensiunii și a aprehensiunii și este un antiepileptic în gestionarea crizelor tonico-clonice generalizate și a crizelor de absență.

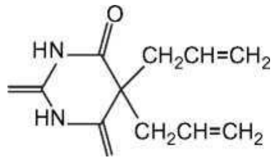
Doza: Ca sedativ 30–100 mg de 3–4 ori/zi; ca anticonvulsivant 400-600 mg pe zi.

4. Alobarbitona

5-5′- Diallyl barbituric acid

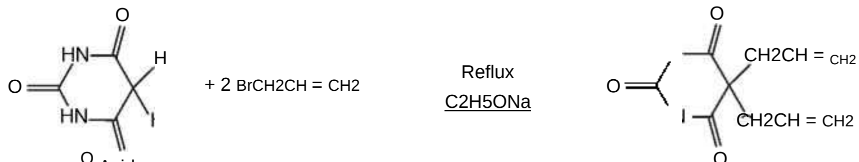
O

O



5-5′- Diallyl barbituric acid

Sinteză

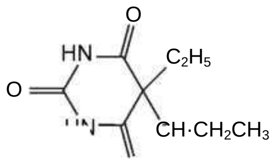


Acid barbituric — Alobarbitona

Utilizări: Poate fi utilizat atât ca sedativ, cât și ca hipnotic la diferite intervale de doză.

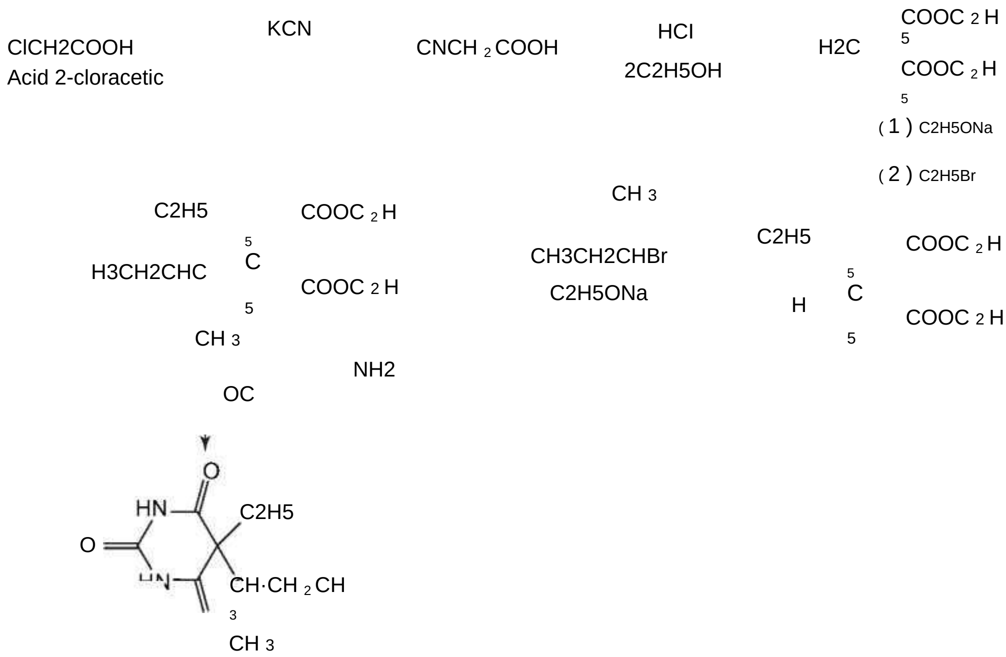
Doza: Ca sedativ 30 mg de 3-4 ori pe zi; sub formă de hipnotic 100-200 mg noaptea.

6. Butabarbiton (neonal **)**



CH35- (1- metil propil)-5-etil barbituric

Sinteză

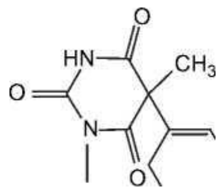


Butabarbiton

Proprietăți și utilizări: Este folosit ca sedativ și hipnotic, utilizat în special pentru tratamentul pe termen scurt al insomniei. Din cauza toleranței, barbituricele își pierd eficacitatea după două săptămâni de utilizare.

Doza: 30 mg ca sedativ și 100-200 mg noaptea ca hipnotic.

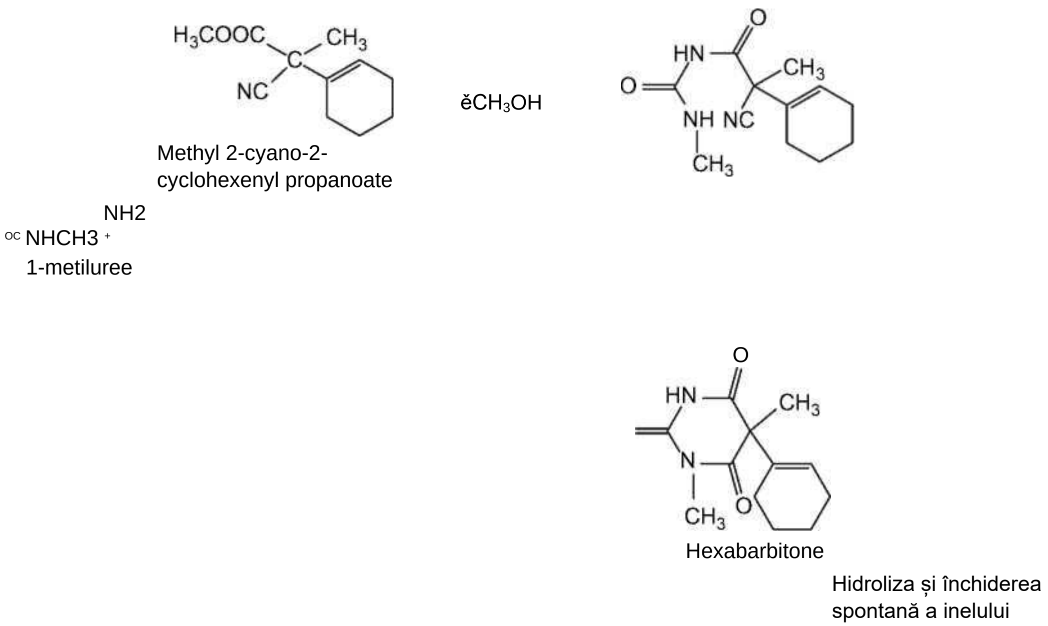
5. Hexabarbitonă (Hexobarbital, Evipal, Sombulex)



CH 3

5-ciclohexenil-1,5-dimetilpirimidin-2,4,6-trionă

Sinteză

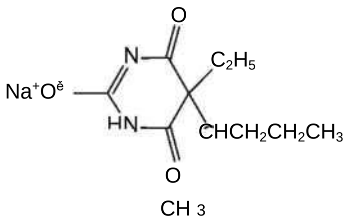


Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, cristalină, foarte puțin solubilă în apă, puțin solubilă în alcool. Formează sare de sodiu cu hidroxid de sodiu, care este solubil în apă. Este folosit ca hipnotic.

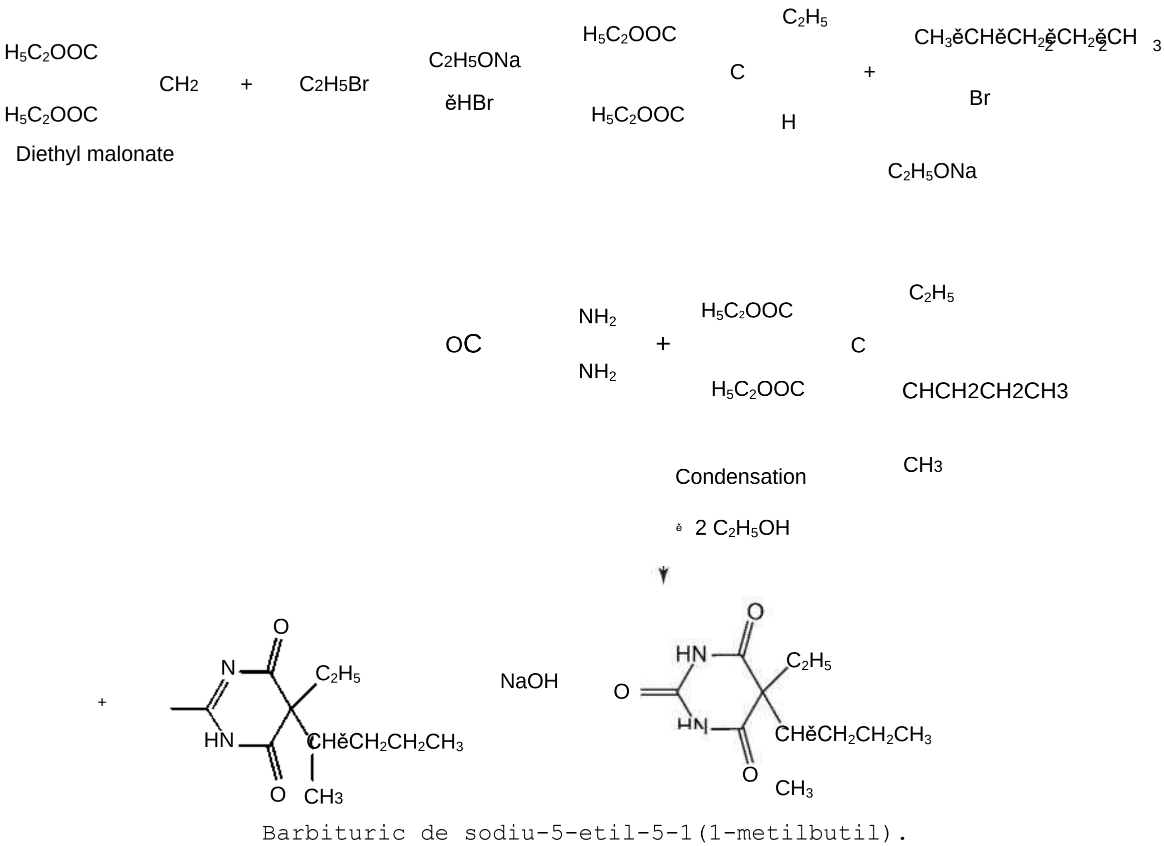
Test: se dizolvă proba în etanol; la aceasta se adaugă soluție de timolftaleină și soluție de nitrat de argint în piridină. Se titrează cu hidroxid de sodiu metanolic 0,1. Punctul final este aspectul de culoare albastră.

Doză: Doza uzuală pentru adulți, hipnotic oral este de 250-500 mg.

6. Pentobarbitonă de sodiu (Pentobarbital de sodiu, Palapent, Sodital)



Synthesis



Barbituric de sodiu-5-etil-5-1(1-metilbutil).
Pentobarbitona de sodiu

Proprietăți și utilizări: Este de natură higroscopică și o pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă. Este folosit ca sedativ sau hipnotic pentru managementul pe termen scurt al insomniei și este un medicament preanestezic , utilizat în tratamentul intoxicației cu stricnina. Este indicat si in dozele anestezice si administrat intravenos, pentru controlul anumitor sindroame

convulsive. Se crede că acest barbituric reduce fluxul sanguin cerebral și, prin urmare, scade edemul și presiunea intracraniană.

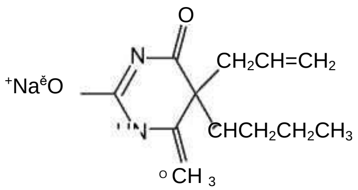
Test: Se dizolvă proba în soluție de azotat de argint în piridină și se titrează cu hidroxid de sodiu metanolic 0,1 până se obține o culoare albastră pură, folosind ca indicator 0,5 ml de soluție de timolftaleină.

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

Doză: Doza obișnuită de sedativ oral pentru adulți este de 30 mg de 2-4 ori pe zi. Prin cale IM, pentru preoperator, sedativ, 150–200 mg. Pe cale IV, anticonvulsivant, 100 mg inițial până la 400 mg.

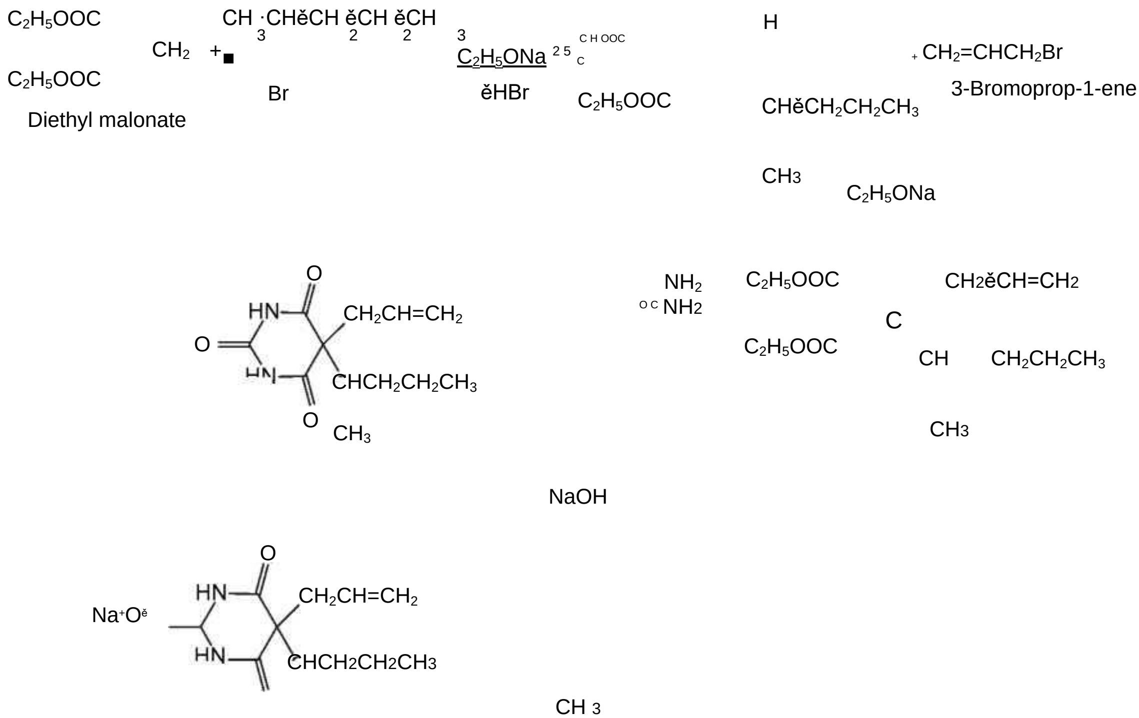
Forme de dozare: comprimate de pentobarbital IP, BP

7. Quinobarbitona de sodiu (secobarbital de sodiu)



Barbituric de sodiu-5-alil-5-(1-metilbutil).

Sinteză



Chinobarbitona de sodiu

Proprietăți și utilizări : Este o pulbere albă, higroscopică, cu gust amar, cu pH între 9,7 și 10,5, solubilă în apă și alcool. Este utilizat în starea epileptică și în reacțiile toxice la stricnină și ca anestezic local .

Doza: Doza obișnuită pentru adulți este de 50-200 mg.

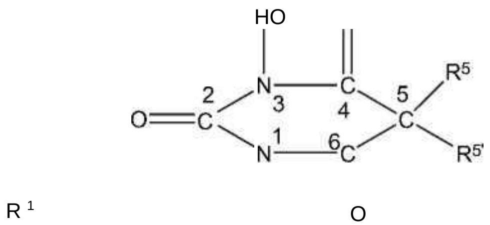
SAR al barbituricelor

Un bun derivat al acidului barbituric hipnotic trebuie să aibă următoarele proprietăți:

1. Valoarea acidității în anumite limite pentru a oferi un raport adecvat dintre formele ionizate (disociate) și formele unionizate, ceea ce este important pentru a traversa bariera hematoencefalică (BBB). Este nevoie de aproximativ 40%-60% disociere pentru a permite unui barbituric să traverseze BBB și să exercite efecte asupra SNC. Determinarea pKa poate fi astfel predictivă a activității SNC.
2. Solubilitatea lipidelor în apă (coeficientul de partiție) ar trebui să fie în anumite limite.

1. Aciditate

Pe baza valorilor de aciditate, barbituricele sunt împărțite în două clase:



Clasa activa

i. Acizi barbituric 5,5'-disubstituiţi
ii. Acizi tiobarbituric 5,5'-disubstituit
iii. Acizi barbituric 1,5,5'-trisubstituiţi

Clasa inactiva

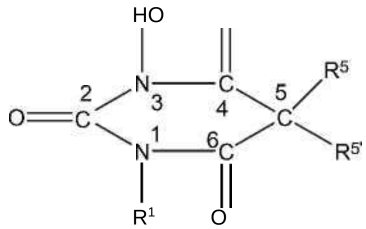
i. acizi barbituric 1-substituit
ii. acizi barbituric 5-substituiți
iii. acizi barbituric 1,3-disubstituiți
iv. Acizi barbituric 1,5-disubstituiți
v. Acizi barbituric 1,3,5,5'-tetrasubstituiţi

Sunt inactive, deoarece nu sunt acide. Aceste clase de agenți depind de metabolism pentru a produce acizi barbituric trisubstituiți 1,5,5', care sunt acizi. Atașarea substituentului alchil atât la N1 cât și la N 3face ca

Odată ce criteriile de aciditate sunt îndeplinite, solubilitatea lipidă în apă

medicamentul să fie neacid, făcându-l inactiv.

sau coeficientul de partiție este calculat pentru a afla dacă compusul este activ sau nu. Următorul schelet structural este esențial pentru activitatea hipnotică:

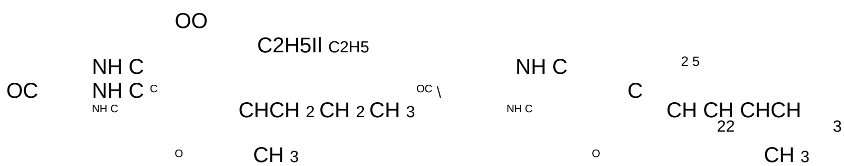


- Suma atomilor de carbon ai ambilor substituenti la c-5 ar trebui sa fie intre 6 si 10, pentru a obtine o activitate hipnotica optima. Această sumă este, de asemenea, un indice al duratei de acțiune.

Suma valorii	Durata acțiunii
7–9	Debut rapid și cea mai scurtă durată
5–7	Durată intermediară de acțiune
4	Cel mai lent debut și cea mai lungă durată (două grupe etil sau etil și fenil)

- În cadrul aceleiași serii, lanțul ramificat are cea mai mare liposolubilitate și activitate hipnotică, dar are o durată mai scurtă de acțiune.
- Lanțurile ciclice sau nesaturate ramificate la poziția C-5, în general, reduc durata de acțiune, datorită creșterii ușurinței conversiei metabolice la metabolit inactiv mai polar.
- Cu cât ramificarea este mai mare, medicamentul va fi mai puternic.

  Exemplu: pentobarbitalul este mai puternic decât amobarbitalul.



Pentobarbital Amobarbitol

- Cu toate acestea, steroizomerii au aproximativ aceleași potențe.

- În cadrul seriei, analogii nesaturați (adică alchil, alchenil și cicloalchenil) pot avea ca rezultat o potență mai mare decât analogii saturați, cu același număr de atomi de carbon.
- Analogii substituiți aliciclici sau aromatici sunt mai puternici decât analogii substituțiilor alifatice cu același număr de atomi de carbon.
- Introducerea unui atom de halogen în substituenții C-5 crește potența.

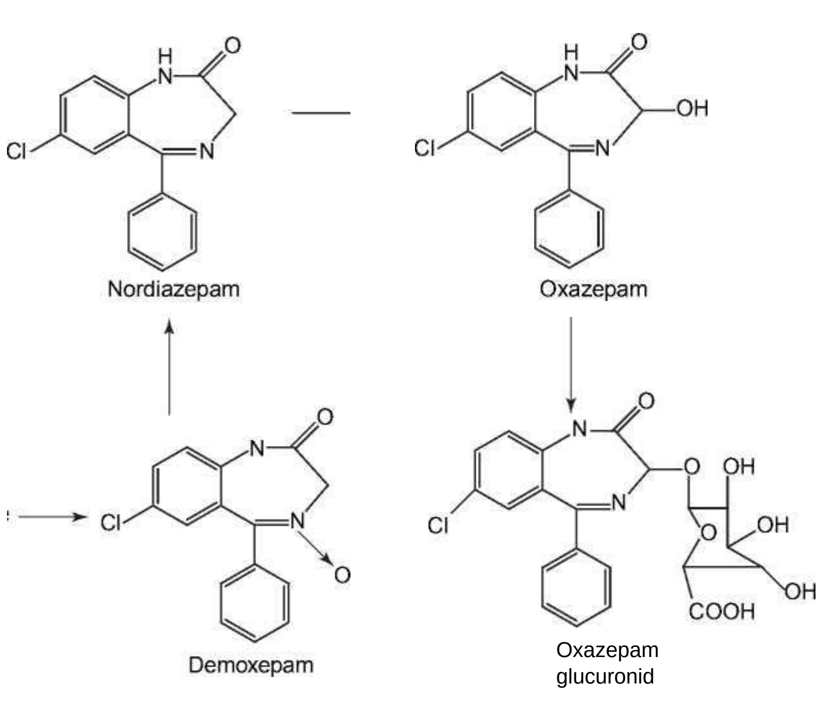
- Introducerea substituenților polari (OH, NH_2, COOH, CO, RNH și SO_3H) în grupa aromatică la C-5 are ca rezultat scăderea solubilității lipidelor și a potenței.
- Alchilarea la poziția 1 sau 3 poate avea ca rezultat compuși care au un debut și o durată de acțiune mai scurtă, deoarece gruparea *N*-metil reduce valoarea acidității.
- Înlocuirea oxigenului cu atomi de sulf în pozițiile C-4 și C-6 reduce activitatea hipnotică.
- Înlocuirea oxigenului cu atomul de sulf în poziția C-2 duce la un debut rapid și o durată mai scurtă de acțiune.

II. Benzodiazepine

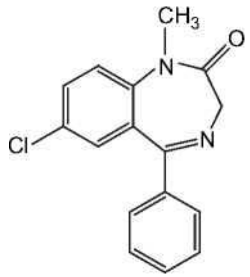
Mod de acțiune: Receptorii de benzodiazepină sunt prezenți în creier și fac parte din complexul macromolecular al canalului ionic clorură al receptorului $GABA_A$. Legarea benzodiazepinelor la acești receptori produce activarea receptorului $GABA_A$ și crește conductanța clorurii prin creșterea frecvenței deschiderii canalului ionic al clorurii. Acestea, la rândul lor, inhibă activitatea neuronală prin hiper-polarizare și blocare de depolarizare.

Metabolismul benzodiazepinelor: Compușii fără gruparea hidroxil sunt nepolare și suferă oxidare hepatică. Compușii cu grupări hidroxil au o polaritate mare și sunt ușor transformați în conjugați glucuronid și excretați cu ușurință. Acești compuși sunt, de asemenea, metabolizați prin 3-hidroxilarea inelului benzodiazepin.

Diazepam, Prazepam, Halazepam, Clorazepat

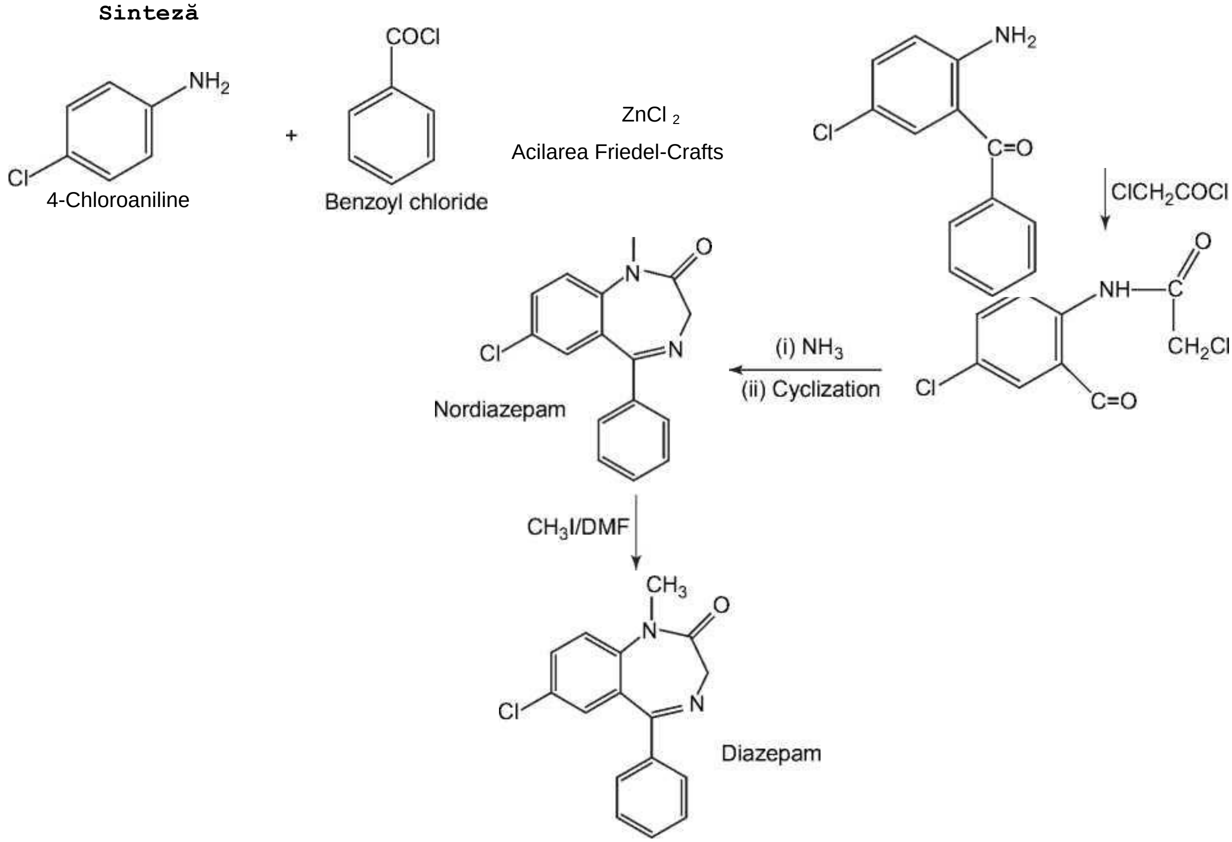


1. Diazepam (Calmpose, Valium, Diazep)



7-clor-1-metil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-onă

Sinteză



Proprietăți și utilizări : Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă solubilă în etanol și foarte puțin solubilă în apă. Este folosit ca relaxant al mușchilor scheletici, anticonvulsivant și agent antianxietate. Poate dura mult timp pentru a obține efecte sedative și antianxietate, timp în care pacientul poate fi de obicei întreținut prin administrarea medicamentului o dată sau de două ori pe zi. Pacienții care iau medicamentul trebuie atenționați să nu conducă un automobil sau să opereze utilaje periculoase decât după câteva zile după întreruperea medicamentului.

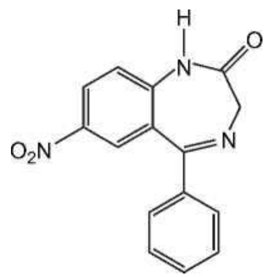
Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică și se titează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Pentru gestionarea pe termen scurt a anxietății: Adult: 2 mg de trei ori pe zi. Maxim: 30 mg pe zi. Pentru insomnia asociată cu anxietatea - Adult: 5-15 mg la culcare. Somnambulism; terori nocturne — Copii și adolescenți (până la 18 ani): 1–5 mg la culcare. Premedicație anestezică - Adult: 5-15 mg administrate înainte de anestezia generală. Copil: 1–12 luni: 250 µg/kg; 1–5 ani; 2,5 mg; 5-12 ani; 5 mg. Pentru adjuvant în gestionarea convulsiilor - Adult: 2-60 mg pe zi, în doze divizate. Pentru spasme musculare - adulți: 2-15 mg pe zi în doze divizate, crescute până la 60 mg pe zi în tulburările spastice severe. Maxim: 60 mg/zi. Copil: 1–12 luni, 250 µg/kg; 1–5 ani, 2,5 mg; 5–12 ani, 5 mg; 12–18 ani; 10 mg. Maxim: 40 mg/zi. Vârstnici: poate fi necesară reducerea dozei.

Forme de dozare: Diazepam comprimate IP, BP, Diazepam injectabil IP, BP, Diazepam capsule IP, Diazepam soluție orală BP, Diazepam soluție rectală BP

2. Nitrazepam (Dormin, Nipam, Nitorsun)



7-nitro-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-onă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galbenă ușor solubilă în alcool și insolubilă în apă. Este folosit ca sedative și hipnotice și în gestionarea convulsiilor mioclonice.

Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică. Se titează soluția cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

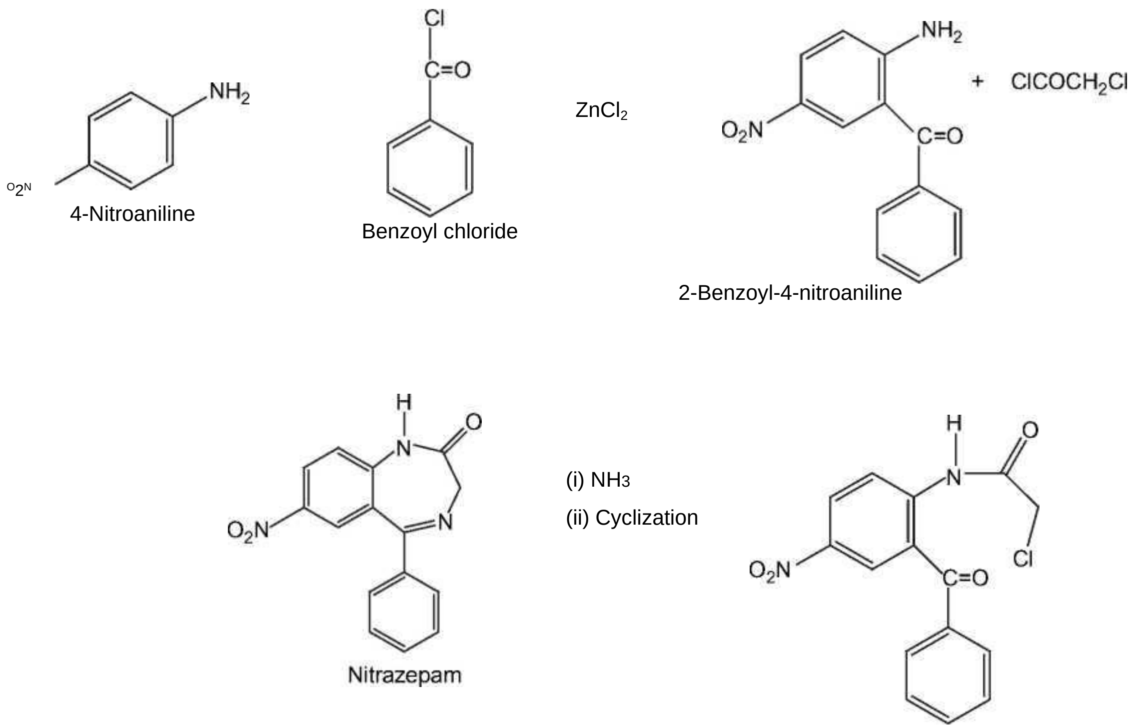
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Pentru managementul pe termen scurt al insomniei—Adulți: 5 mg noaptea; poate

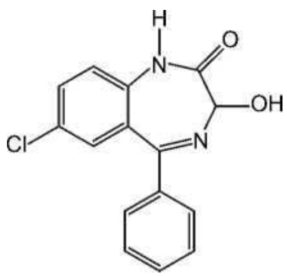
crește până la 10 mg, dacă este necesar. Pacienți vârstnici și debili: mai mică decât doza normală pentru adulți. Pentru spasme infantile: Copil și sugar, 125 µg/kg de două ori pe zi; crește treptat până la 250–500 µg/kg de două ori pe zi.

Forme de dozare: Nitrazepam tablete IP, BP, Nitrazepam suspensie orală BP

Synthesis



3. Oxazepam (Serepax)



7-clor-3-hidroxi-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-onă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în etanol și insolubilă în apă. Este util pentru controlul tremorului

acut, al beației sau al anxietății asociate cu sevrajul de alcool. Efectele secundare care au fost observate includ erupții cutanate, greață, letargie, edem, vorbire tulbure, tremor și libido alterat. Reacțiile mai severe includ leucopenia și icterul.

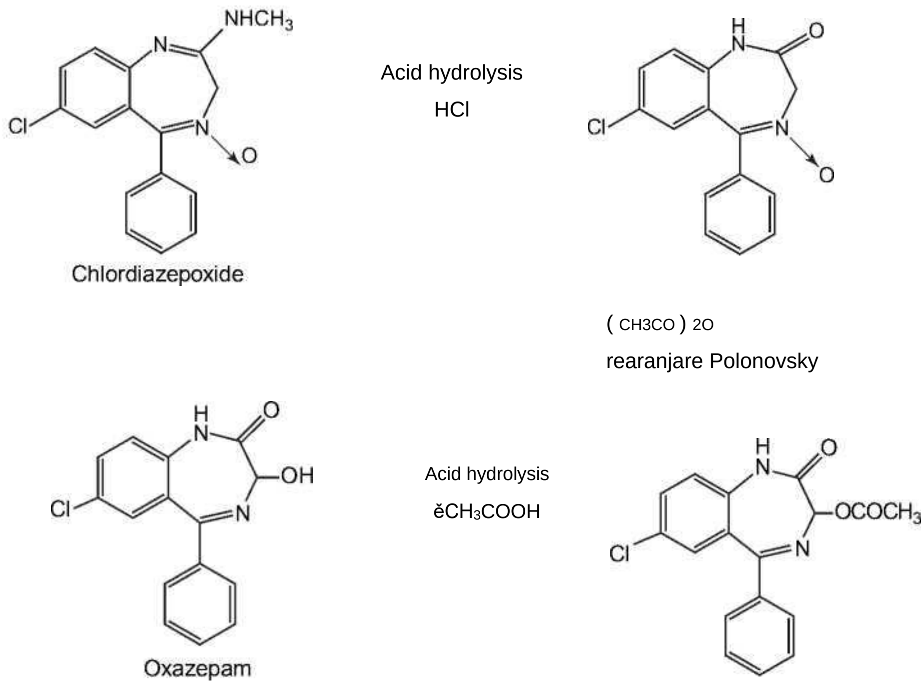
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

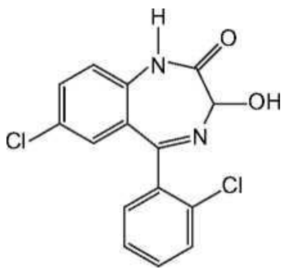
Doză: Pentru anxietate, sindrom de abstinență la alcool - Adult: 15–30 mg de 3 sau 4 ori/zi. Pacienți vârstnici sau debili: Inițial, 10 mg de trei ori/zi; crește până la 10–20 mg de 3 sau 4 ori/zi, dacă este necesar. Pentru insomnia asociată cu anxietatea: Adult: 15–25 mg administrate cu 1 oră înainte de culcare. Ocazional, pot fi necesare până la 50 mg.

Dosage forms: Oxazepam

Synthesis

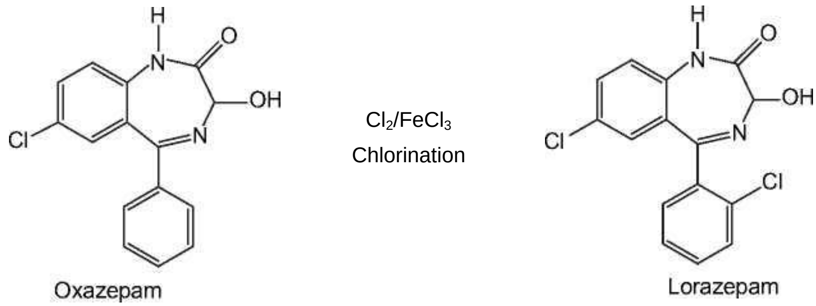


4. Lorazepam (Larposa, Lorvan)



7-clor-5-(2-clorfenil)-3-hidroxi-1,4-benzodiazepin-2-onă

Synthesis



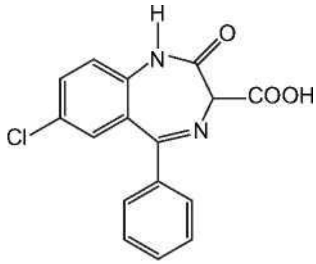
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, care este insolubilă în apă, puţin solubilă în etanol, puţin solubilă în clorură de metilen. Prezintă polimorfism. Este folosit ca sedativ și hipnotic. Are mult mai multă polaritate decât diazepamul, de exemplu, metabolismul este relativ necomplicat , iar durata de acţiune este scurtă.

Test: Se dizolvă proba în dimetilformamidă. Se titrează cu hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M și se determină potenţiometric punctul final.

Doză: pentru anxietate - adulți: doză uzuală 1-6 mg pe zi, în 2 sau 3 prize. Cea mai mare doză luată noaptea. Au fost utilizate până la 10 mg pe zi. Vârstnici: doza inițială de 1-2 mg pe zi, împărțită în 2 sau 3 prize. Ajustaţi după cum este necesar . Pentru insomnia asociată cu anxietatea; Adult: 1-4 mg ca doză unică administrată la culcare. Vârstnici: 1-2 mg inițial, ajustați după cum este necesar.

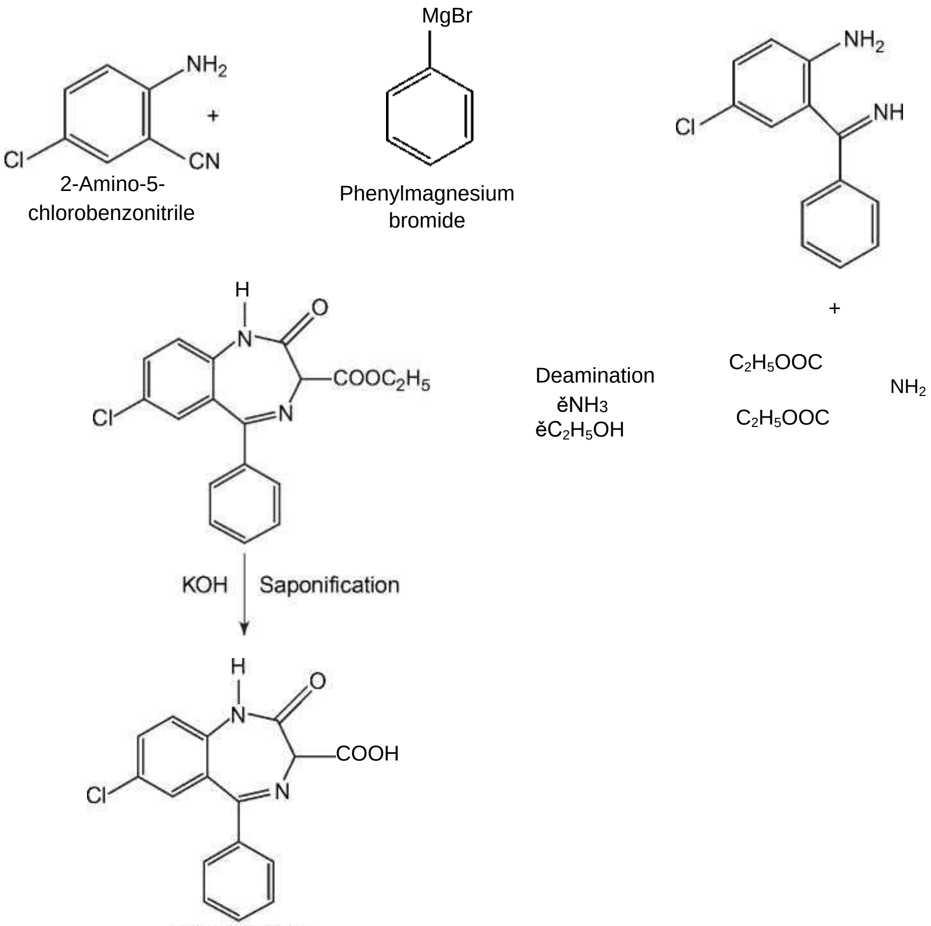
Forme de dozare: Lorazepam injectabil BP, Lorazepam tablete BP

5. Clorazepat



Acid 7-clor-2-oxo-5-fenil-1,4-benzodiazepin-3-carboxilic

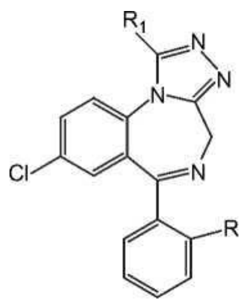
Sinteză



Chlorazepate

Uses: It is used as a sedative and hypnotic.

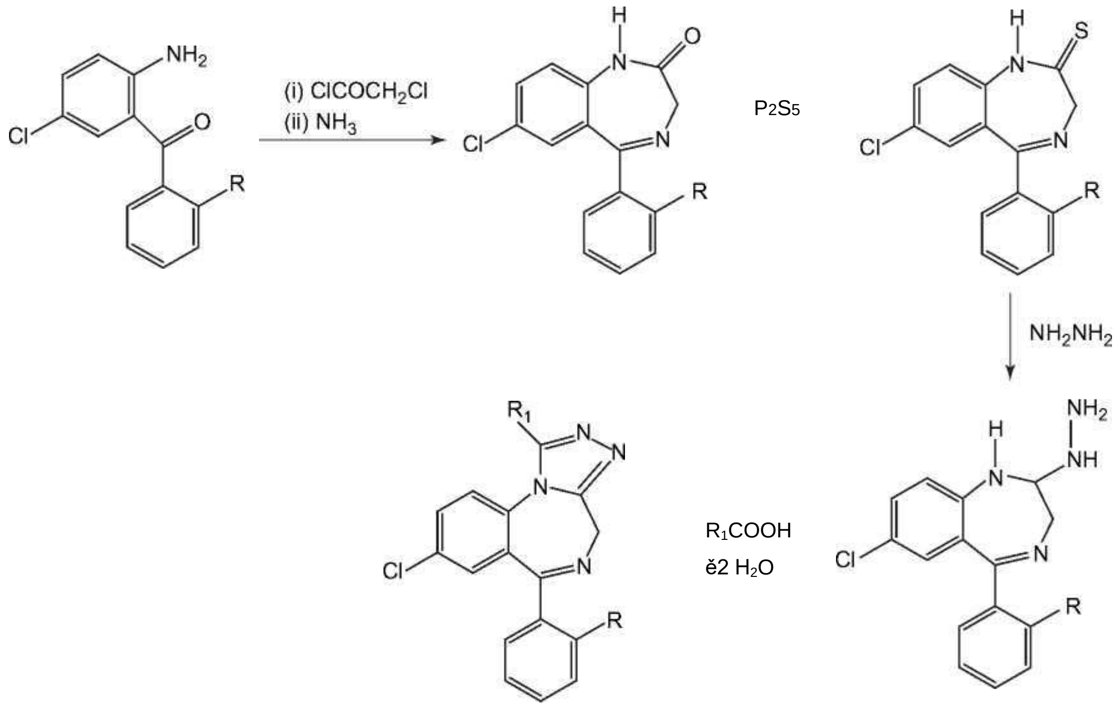
6. Triazolobenzodiazepines



Sinteză: Estazolam, Triazolam, Alprazolam

Estazolam R = H, R1 = H
Triazolam R = CI, R1 = CH3
Alprazolam R = H, R1 = CH3

Metabolizarea Alprazolamului: Grupul metil al acestui medicament este metabolizat



prin reacţia de oxidare la alcool metilic şi are loc o reacţie de conjugare.

Proprietăţi şi utilizări

Estazolam: Un derivat de triazolobenzodiazepină care seamănă structural cu alprazolam şi triazolam. Este util în gestionarea insomniei. Are un timp de înjumătăţire intermediar, iar concentraţia plasmatică maximă atinge 1,5 până la 2 ore după administrarea orală. Acesta suferă oxidare microzomală hepatică şi are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 2 până la 15 ore. Provoacă o toxicitate mai gravă şi reacţii de sevraj decât alte benzodiazepine.

Doza: Doza uzuală necesară este de 2 mg.

Triazolam (Halcion) : Este liber solubil în apă şi metaboliţi, are o acţiune hipnotică mică şi este util în gestionarea insomniei. Efectele adverse comune includ somnolenţă, ameţeli şi dureri de cap.

Doza: Doza orală obişnuită pentru un adult este de 0,25-0,5 mg la culcare.

Alprazolam: Este o pulbere cristalină albă, practic insolubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen puţin solubilă în acetonă şi în alcool. Prezintă polimorfism. Este util pe termen scurt

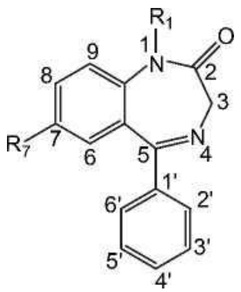
2-Methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate

gestionarea insomniei caracterizată prin dificultăți de a adormi, treziri nocturne frecvente și treziri de dimineață devreme. Durata de acțiune este scurtă, iar medicamentul este un anxiolitic foarte puternic în doze de miligrame.

Testarea Alprazolamului: Se dizolvă proba într-un amestec de 3 volume de acid acetic anhidru și 2 volume de anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final . Titrează până la al doilea punct de inflexiune.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

SAR al benzodiazepinelor



- Prezența substituenților care atrag electroni (Cl, F, Br, NO_2) în poziția C-7 este necesară pentru activitate, iar cu cât mai mulți substituenți atrag electroni duce la activitate puternică.
- Pozițiile 6, 8 și 9 ar trebui să fie nesubstituite pentru activitate.
- Fenil (sau) piridil la poziția C-5 promovează activitatea. Dacă inelul fenil este substituit cu grupări de atragere de electroni în poziția 2 ' sau 2 ' , 6 ' , atunci activitatea este crescută.
- Pe de altă parte, substituenții din pozițiile 3 ' , 4 ' și 5 ' descresc foarte mult activitatea.
- Saturarea legăturii duble 4, 5 sau deplasarea acesteia în poziția 3, 4 scade activitatea.
- Substituția alchil în poziția 3 scade activitatea, dar prezența sau absența grupării hidroxil este esențială. Compușii fără grupare 3-hidroxil sunt nepolari și au, de obicei, un timp de înjumătățire lung. Compușii cu gruparea 3-hidroxil au timp de înjumătățire scurt datorită conjugării rapide cu acidul glucuronic.
- Substituția la N^1 *cu* gruparea alchil, haloalchil și amino alchil crește activitatea.
- Reducerea funcției carbonil la poziția C-2 la CH_2 dă un compus mai puțin puternic.
- Triazolo benzodiazepina (Alprazolam) s-a dovedit a fi mai puternică, nu

necesită nicio înlocuire în poziţia a 7-a.

III. Hipnotice aciclice care conțin azot

1. Meprobamat (Miltown, Equanil)

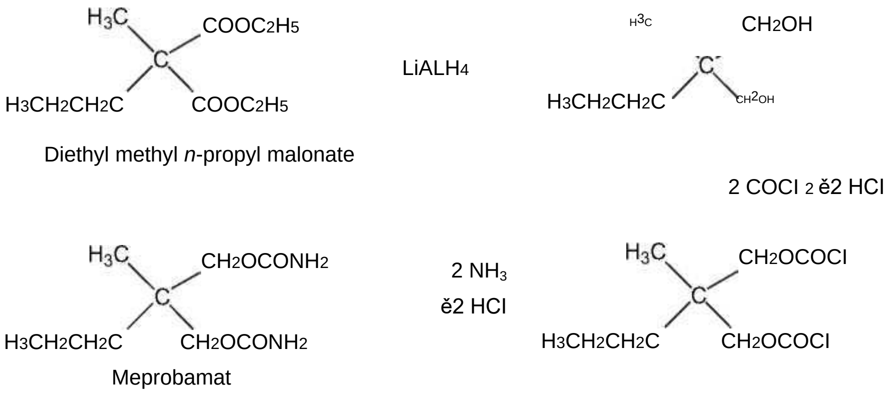
H_3C CH_2OCONH_2

C

$H_3CH_2CH_2C$ CH_2OCONH_2

2-Methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate

Synthesis

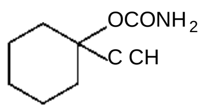


Proprietăți și utilizări: Este o pulbere amorfă sau cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în apă și liber solubilă în alcool. Este utilizat în tratamentul tulburărilor de anxietate. Este, de asemenea, un relaxant al mușchilor scheletici cu acțiune centrală. Agenții din acest grup găsesc folosință într-o serie de afecțiuni, cum ar fi tulpinile și entorsele care pot produce spasm muscular acut.

Test: Se dizolvă proba în soluție 25% V/V de acid sulfuric și se fierbe sub un condensator de reflux timp de 3 ore. Se răcește și se dizolvă adăugând cu grijă 30 ml de apă, se răcește din nou și se pune într-un aparat de distilare cu abur . Se adaugă 40 ml de soluție puternică de hidroxid de sodiu și se distilează imediat prin trecerea aburului prin amestec. Se colectează distilatul în 40 ml dintr-o soluție de 40 g/l de acid boric R până când volumul total din recipient ajunge la aproximativ 200 ml. Se adaugă 0,25 ml de soluție mixtă de roșu de metil. Se titrează cu acid clorhidric 0,1 M până când culoarea se schimbă de la verde la violet.

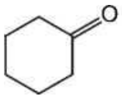
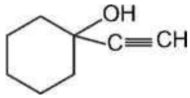
Doză: Doza orală uzuală pentru un adult este de 400 mg.

2. Etinamat



carbamat de 1-etinil-ciclohexil

Sinteză

 + HC CMgBr H+  NH2COCl Pyridine ěHCl

OCONH2
C CH

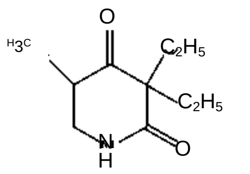
Cyclohexanone

Ethinamate

2-Methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate

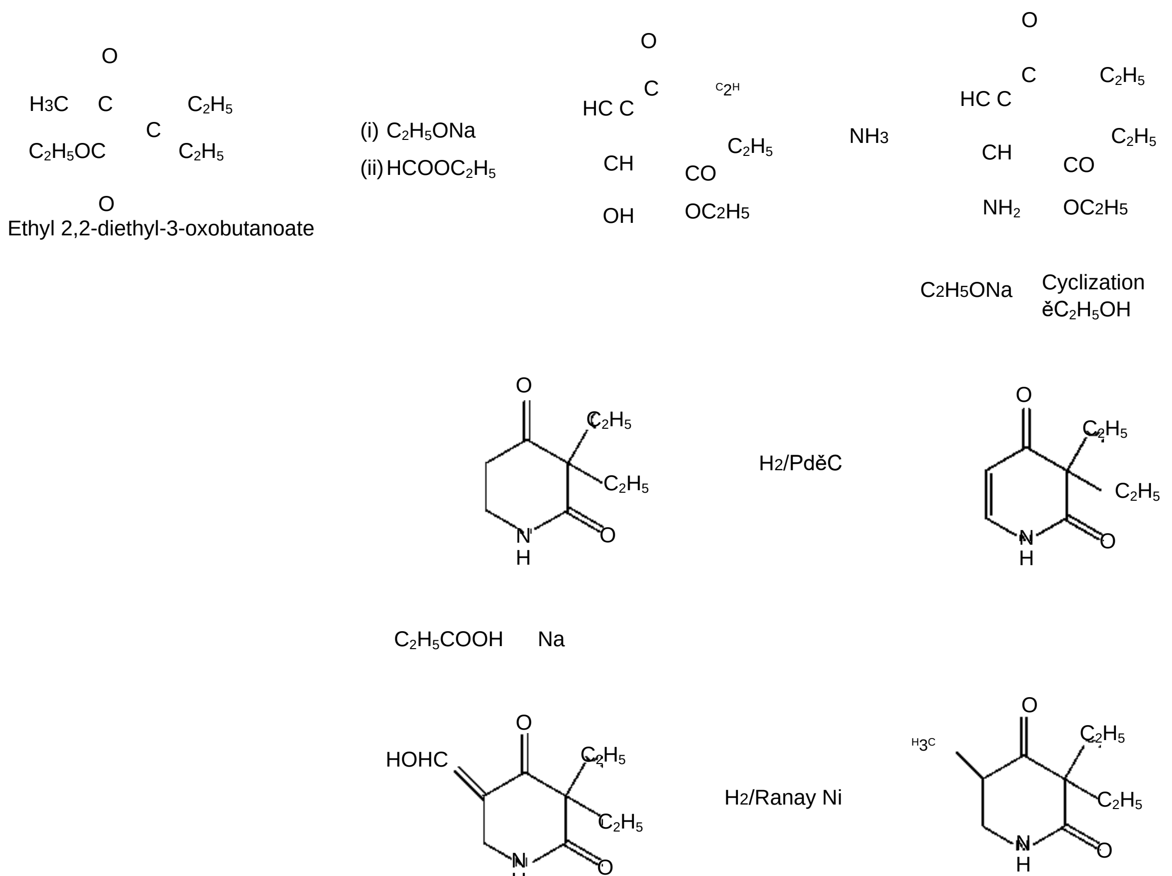
IV. Cyclic Hypnotics Containing Nitrogen

1. Piperidinedione derivatives



3,3-Diethyl-5-methylpiperidine-2,4-dione

Synthesis



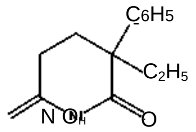
Methypyralone

Proprietăți și utilizări: Methyprylone există sub formă de pulbere cristalină albă și solubilă în apă. Folosit ca agent hipnotic util în gestionarea insomniei de etiologie variată.

Doza: Doza obișnuită pentru adulți este de 200–600 mg pentru hipnotic; 50-100 mg

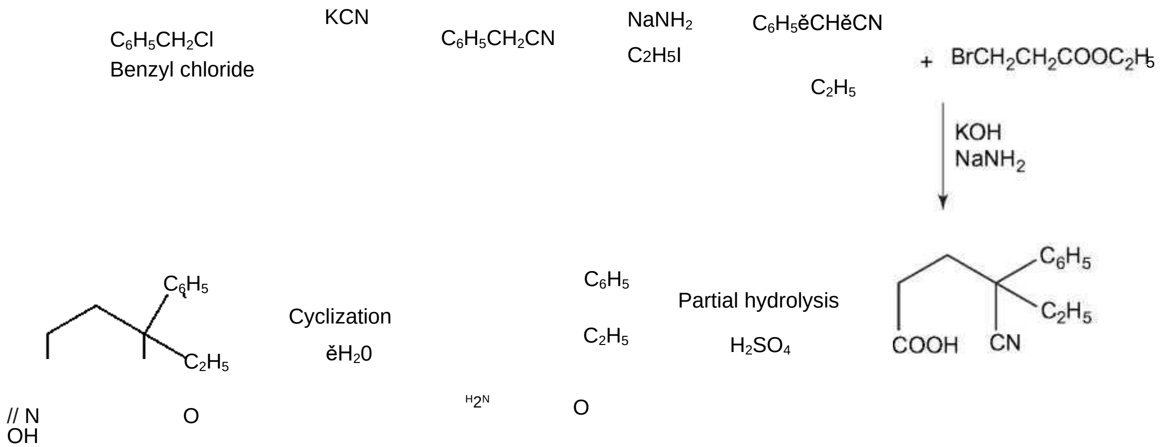
pentru sedativ.

b. Glutethimide



3-Ethyl-3-phenyl piperidine-2,6-dione

Sinteză



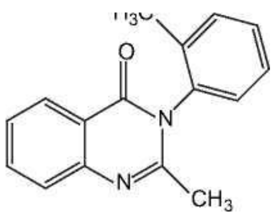
Glutethimide

Proprietăți și utilizări: Este folosit ca medicament hipnotic pentru a induce somnul fără a deprima respirația. Doza excesivă este mai puțin probabil să deprima respirația, dar este mai probabil să provoace hipertensiune decât majoritatea altor rate de barbitur. Reacţiile adverse includ o erupţie cutanată generalizată, ocazional o erupţie cutanată purpurică sau urticariană; De asemenea, a fost observată dermatită exfoliativă, rareori au apărut greaţă, mahmureală, excitaţie paradoxală și vedere încețoșată. Unele dintre aceste reacţii adverse se pot datora activității anticolinergice a acestui medicament.

Doza: Doza obișnuită pentru adulți este de 250-500 mg.

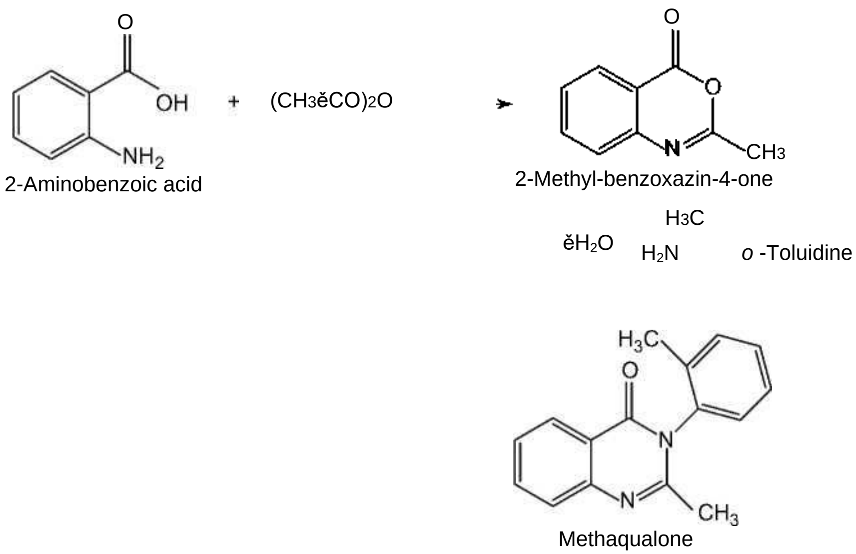
2. derivați de quinazolinonă

o. Metaqualona (Mequin)

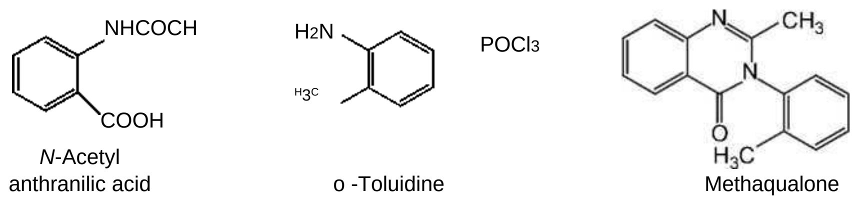


2-Metil-3- *o*- tolilchinazolin-4(3H)-onă

Synthesis
Route I. From:
Anthranilic acid



Calea II.Din: acid ***N -acetil antranilic***



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă. Se dizolvă în acid sulfuric diluat și foarte puțin solubil în apă și, de asemenea, solubil în alcool. Este folosit ca medicament hipnotic pentru a induce somnul și ca sedativ în timpul zilei. Poate fi administrat împreună cu un agent antihistaminic, cum ar fi difenhidramina

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza obișnuită pentru adulți este de 50-150 mg.

V. Alcooli şi aldehide

Mod de acțiune: Aceste medicamente provoacă acțiunea și sunt similare cu mecanismul barbituricelor. Acestea sunt deprimante generale ale SNC, care produc hipnoză profundă.

Metabolism: Acestea sunt metabolizate de enzima alcool dehidrogenază. Cloralhidratul este supus oxidarii la cloral și apoi la un metabolit inactiv, acidul tricloracetic, prin aldehid dehidrogenază, care este, de asemenea, metabolizat pe scară largă la arii glucuronide prin conjugare cu acid glucuronic

și apoi excretat în urină.

1. Chloral hydrate (Noctec)

Cl H

Cl C C OH

Cl OH

2,2,2-Trichloro-1,1-ethanediol

Synthesis

Cl H

Cl_3C C H O H_2O Cl CC OH

Cl OH

Chloral Hidrat cloral

Proprietăți și utilizări: Cristale incolore, transparente, foarte solubile în apă și liber solubile în alcool. Folosit în principal pentru tratamentul pe termen scurt al insomniei, este utilizat preoperator pentru a calma anxietatea și pentru a induce sedarea/somnul. Este utilizat postoperator ca adjuvant la opiacee și alte analgezice pentru controlul durerii. De asemenea, a fost folosit pentru a produce somn înainte de evaluările electroencefalogramei (EEG). De asemenea, este eficient în reducerea anxietății asociate cu retragerea alcoolului și a altor droguri, cum ar fi opiaceele și barbituricele.

Test: Se dizolvă proba în apă și se adaugă soluție de hidroxid de sodiu 1 M. Se lasă să stea exact 2 min și se titrează cu acid sulfuric 0,5 M, folosind ca indicator soluție de fenolftaleină. Se titrează soluția neutralizată cu azotat de argint 0,1 M, utilizând ca indicator soluție de cromat de potasiu.

Depozitare: Trebuie depozitat într-un recipient ermetic bine închis.

Doza: Doza obișnuită pentru adulți este de 500-1000 mg pentru hipnotic și 250 mg pentru sedativ.

2. Etclorvinol (placidil)

OH

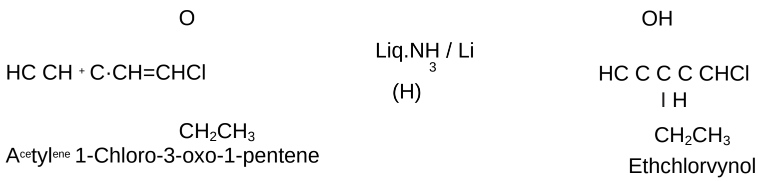
HC CCC CHCl

eu H

CH_2CH_3

1-clor-3-etil-1-penten-4-in-3-ol

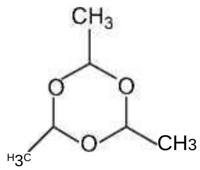
Sinteză


O
HC CH + C·CH=CHCl
CH2CH3
Acetylene 1-Chloro-3-oxo-1-pentene
Liq.NH3 / Li
(H)
OH
HC C C C CHCl
H
CH2CH3
Ethchlorvynol

Proprietăţi şi utilizări: posedă şi proprietăţi relaxante musculare şi anticonvulsivante în afară de acţiunea depresivă a SNC. Efectele adverse includ suprimarea somnului REM, ataxie şi hipotensiune arterială.

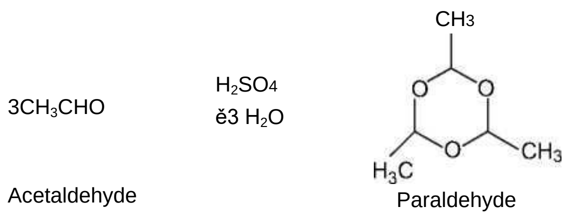
Doza: Doza obişnuită pentru adulţi este de 500-1000 mg hipnotic şi 100-200 mg sedativ.

3. Paraldehidă



2, 4, 6-trimetil-1,3,5-trioxan

Sinteză

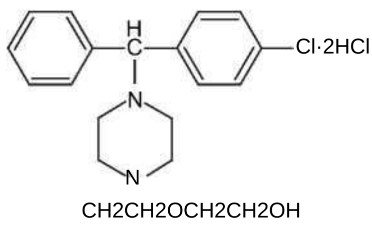


Proprietăţi şi utilizări: Este un lichid transparent incolor sau uşor galben. Se solidifică la răcire pentru a forma o masă cristalină. Miscibil cu alcool şi cu uleiuri esenţiale, solubil în apă, dar mai puţin solubil în apă clocotită, este utilizat exclusiv în managementul pacienţilor internaţi care suferă de sevraj alcoolic. Activitatea sa depresivă a SNC seamănă cu cea a alcoolului şi a hidraţilor de clor.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise şi ferit de lumină. Dacă substanţa s-a solidificat , întregul conţinut al recipientului trebuie să fie lichefiat înainte de utilizare.

Forme de dozare: Paraldehidă injectabilă BP

4. Clorhidrat de hidroxizină



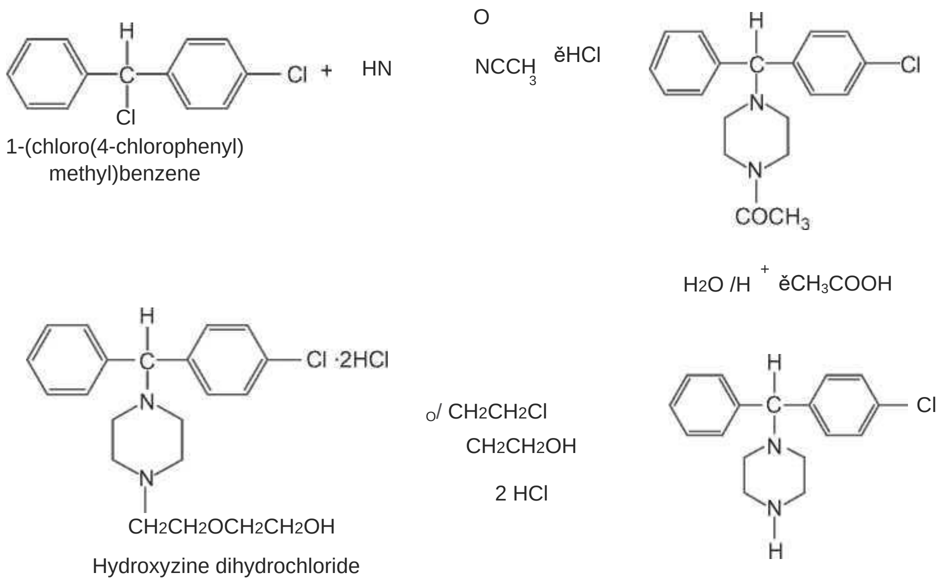
diclorhidrat de 2-(2-(4-[(4-clor fenil) fenil metil)-1-piperazinil]-etoxi)

etanol

Sinteză

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină higroscopică, de culoare albă sau aproape albă, liber solubilă în apă și alcool, foarte puțin solubilă în acetonă. Este util în tulburările psihosomatice , tensiunea nervoasă și anxietatea.

Test: Se dizolvă proba în 10 ml de acid acetic anhidru și 40 ml de anhidridă



acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Adult: injectare IM sub formă de clorhidrat în doze de 25–100 mg la fiecare 4–6 ore; Copii: 1 mg per kg greutate corporală IM pentru sedare pre și postoperatorie.

VII. Clasa Diverse

1. Triclofos de sodiu

Cl H O

Cl CCO P O ě Na +

Cl H OH

2, 2, 2,-tricloretanol fosfat dihidrogen monosodic.

Synthes

OH

+ HO P OH —Esterification / 100°C heat 1/2 hr→ Cl C C O P OH (Cl H O / Cl H OH)

O

2,2,2-T richloroethanol Ortho phospharic acid

NaOH eter

V

Cl H O

Cl CCOP $O^{ë}$ Na^{+}

Cl H OH

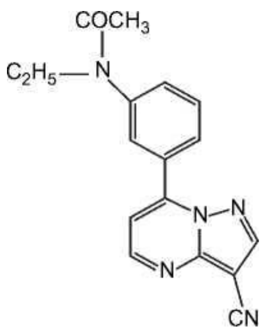
Triclofos de sodiu

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, de natură higroscopică. Liber solubil în apă, ușor solubil în etanol, practic insolubil în eter. Folosit ca hipnotic.

Preparare: Triclofos soluție orală BP

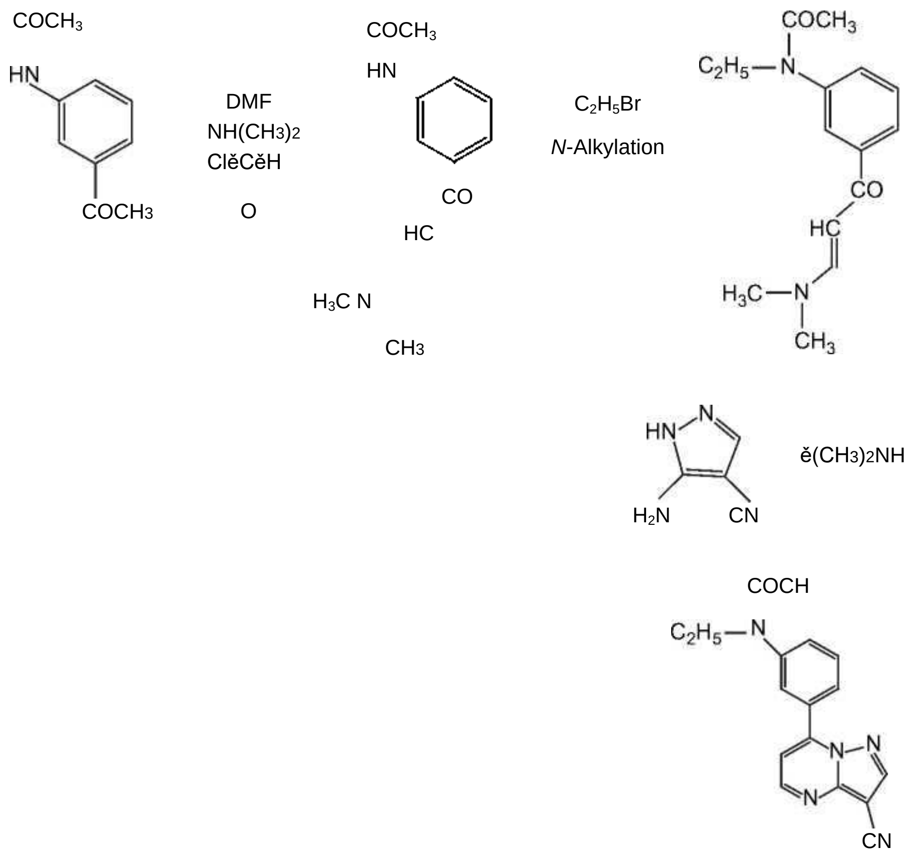
VIII. Agenți mai noi

1. Zaleplon (Zaplon, Zaso)



Proprietăți și utilizări: Zaleplona este un derivat nonbenzodiazepin de pirazolo pirimidină al unui sedativ și hipnotic cu acțiune scurtă . Acționează ca un agonist selectiv la subunitatea receptorului benzodiazepină α_1 de pe GABA $_\alpha$ complex de receptori din creier. Se presupune că modularea subunității receptorului GABA-BZD este responsabilă pentru proprietățile sale hipnotice.

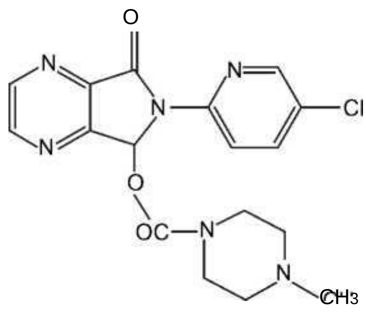
Synthesis



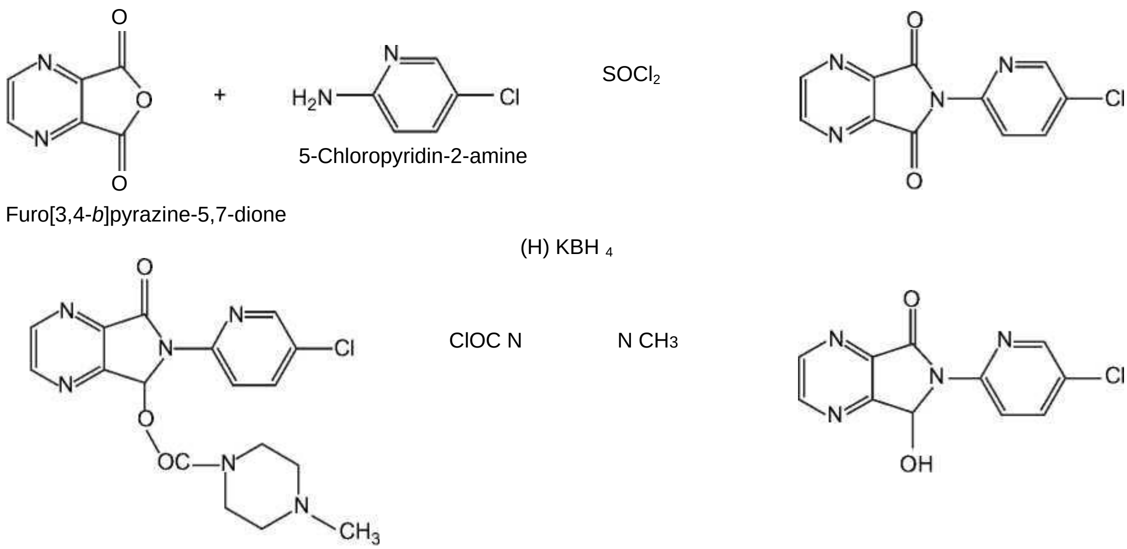
Zaleplon

Doză: Pentru insomnie - Adult: 10 mg înainte de culcare. Maxim: 20 mg pe zi. Vârstnici sub 65 de ani: 5 mg înainte de culcare. Maxim 10 mg pe zi.

2. Zopiclone (Ziclone, Zopicon, Zonap)


O
N
N
N
N
Cl
O
OC
N
N
CH3

Synthesis



Zopiclone

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau ușor gălbuie, insolubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen, puțin solubilă în acetonă, insolubilă în alcool. Se dizolvă în acizi minerali diluați. Este un nou agent hipnotic care nu are legătură structural cu barbituricele și benzodiazepinele. Se leagă de complexul receptor al benzodiazepinelor GABA $_A$.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 10 ml de acid acetic anhidru și 40 ml de anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Pentru gestionarea pe termen scurt a insomniei - Adult: 7,5 mg la culcare. Vârstnici: Inițial, 3,75 mg la culcare

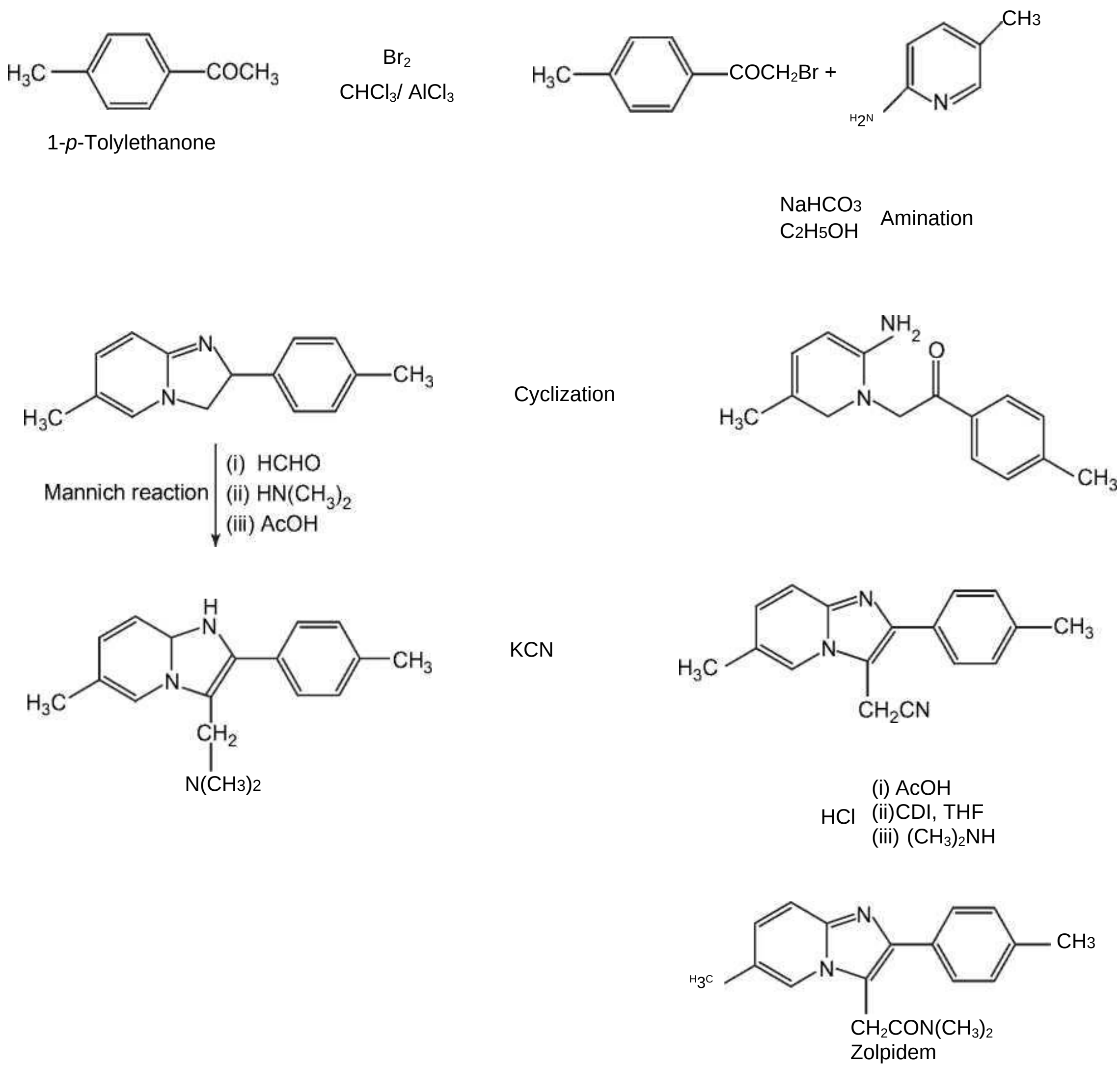
3. Zolpidem



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, de natură higroscopică, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în metanol și insolubilă în clorură de metilen. Este un agent imidazopiridină și este un agonist la subunitatea receptorului benzodiazepină α_1 a receptorului GABA $_A$, utilizat pentru

gestionarea

insomnie. Legarea selectivă la subunitățile receptorilor α 1 ale GABA A poate explica absența relativă a efectelor miorelaxante și anticonvulsivante, precum și păstrarea somnului profund la om.



Sinteză

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 20 ml de acid acetic anhidru și 20 ml de anhidridă acetică.
Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de

lumină.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiţi şi clasificaţi sedativele şi hipnoticele. Explicaţi cum poate fi preparat acidul barbituric ureid ciclic din (a) uree şi diclorură de malonil şi (b) uree şi malonat de dietil.
2. De ce tiobarbituricele se metabolizează in vivo mai repede decât barbituricele? Explica.
3. Explicaţi SAR al benzodiazepinelor.
4. Cum poate fi sintetizat fenobarbitona de sodiu barbituric cu acţiune prelungită.
5. Numiţi barbituricul care are gruparea alil la C-5 în acidul barbituric. Scrieţi sinteza şi utilizările sale.
6. Menţionaţi un medicament cu nucleu de pirimidină utilizat ca sedativ şi hipnotic. Scrieţi structura, denumirea chimică, sinteza şi utilizările acestuia.
7. O clasă de barbiturice îşi găseşte utilizarea în tratamentul insomniei şi în medicaţia preoperatorie. Numiţi două medicamente puternice şi discutaţi despre sinteza oricăruia dintre ele.
8. Scrieţi o notă despre triazolo benzodiazepinele utilizate ca sedative şi hipnotice.
9. Pe baza nucleului de chinazolinonă, a fost introdus un medicament hipnotic puternic. Denumiţi compusul şi scrieţi structura, sinteza şi utilizările acestuia.
10. Descrieţi calea metabolică şi modul de acţiune a benzodiazepinelor şi barbituricelor.
11. Subliniaţi sinteza meprobamatului şi nitrazepamului.
12. Scrieţi structura, denumirea chimică şi utilizările unui medicament hipnotic puternic având un nucleu benzodiazepin. Subliniaţi sinteza şi calea metabolică a acestuia.
13. Explicaţi următoarele cu exemple adecvate: (a) modul de acţiune al barbituricelor şi (b) SAR al barbituricelor.
14. O marcă de barbiturice este de obicei folosită pentru a provoca anestezie generală şi a controla convulsiile. Numiţi orice membru puternic şi scrieţi sinteza şi metabolismul acestuia in vivo.
15. Scrieţi o notă despre barbituricele cu acţiune prelungită.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn. a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. Berger FM. „Medicamente deprimante ale măduvei spinării”. *Pharmacol Rev* 1: 243–78, 1949.
3. *Farmacopeea Britanică* . Agenţia de Reglementare a Medicamentelor şi a Produselor de

Sănătate. Londra, 2008.

4. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
5. Cheng CC și Roth B. În *curs de dezvoltare în chimie medicinală,* Ellis GP și West GB (eds). New York: Appleton-Century-Croft, 1971.
6. Clarke FH (ed.). *Ann Rep Med Chem,* Vol. 12. New York: Academic Press, 1997.
7. Cook L și Sepinwall J. În *Mecanism of Action of Benzodiazepines* , Costa E și Greeengard P (eds). New York: Raven Press, 1975.
8. Doran WJ. „Hipnotice ale acidului barbituric” în *Medicinal Chemistry* Vol. 4, Blicke FF și Cox RH (eds). New York: John Wiley, 1959.
9. Dyson GM și May P *May's Chemistry of Synthetic Drugs* (ed. a 5-a). Londra: Longmans, 1959.
10. Gennaro AR (ed.). *Remington : Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2005.

11. Gringauz A. *Introducere în chimia medicinală* . New York: Wiley-VCH, 1997.
12. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi: The Controller of Publications, Civil lines, 1996.
13. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
14. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
15. Maynert EW și Van Dyke HB. „Metabolismul barbituricului”. *Pharmac Rev* 1: 217–42, 1949.
16. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
17. Sternback LH și colab. În *Droguri care afectează sistemul nervos central* , voi. 2, Burger A (ed.). New York: Marcel Dekker, 1985.

Capitolul 3

Anestezice generale

INTRODUCERE

Anestezicele generale sunt un grup de medicamente care produc pierderea conştienţei şi, prin urmare, pierderea tuturor senzaţiilor. Pierderea absolută a senzaţiei este denumită anestezie. Anestezicele generale provoacă deprimarea descendentă a sistemului nervos central (SNC), începând cu cortexul cerebral, ganglionii bazali, cerebelul și în final măduva spinării. Aceste medicamente sunt folosite în operaţiile chirurgicale pentru a induce inconștiența și, prin urmare, pentru a elimina senzaţia de durere.

Horace Wills, un dentist, în 1844 a folosit cu succes N_2O ca anestezic pentru extracţia dinţilor. Mortan, un dentist, a demonstrat eterul ca agent anestezic și a devenit popular. În 1847, cloroformul a fost folosit de Simpson în Marea Britanie în scopuri obstetricale. Primul anestezic intravenos, tiopentona, a fost introdus în 1935. În 1901, Mayer și Overton au subliniat un paralelism direct între coeficientul de partiţie lipide/apă al anestezicelor generale și proprietatea lor anestezică cunoscută sub numele de concentraţie alveolară minimă (MAC).

MAC este cea mai scăzută concentraţie de anestezic în alveolele pulmonare care este necesară pentru a produce imobilitate ca răspuns la un stimul dureros la 50% dintre indivizi. MAC al unui număr de anestezice generale arată o corelaţie excelentă cu coeficienţii lor de partiţie petrol/gaz. Totuși, acest lucru reflectă doar capacitatea anestezicelor de a intra în SNC și de a atinge o concentraţie suficientă în membrana neuronală.

Ţintele moleculare de bază arată că canalele ionice dependente de ligand sunt ţinta majoră a acţiunii anestezice. Multe anestezice prin inhalare, cum ar fi barbituricele, benzodiazepinele și propofalul potenţează acţiunea transmiţătorului inhibitor GABA pentru a deschide canalele de clorură. Acţiunea transmiţătorului de glicină, care activează, de asemenea, canalele de clorură în măduva spinării și medular, este sporită de barbiturice, propofol și multe alte anestezice inhalatorii. N_2O și ketamina nu acţionează asupra GABA sau glicinei, dar inhibă selectiv receptorul de glutamat de tip excitator *N*-metil D-aspartat (NMDA).

Tipuri de anestezice generale

Anestezicele generale se administrează de obicei prin inhalare sau prin injecţie intravenoasă.

Anestezice prin inhalare: protoxidul de azot, un gaz la temperatura și presiunea ambiantă, continuă să fie un compus important al multor regimuri de anestezie. Halotanul, enfluranul, izoflurona, desfluranul, sevafluranul și metoxifluranul sunt lichide volatile.

Anestezice intravenoase: Mai multe medicamente sunt utilizate intravenos, singure sau în combinație cu alte medicamente pentru a obține o stare anestezică pentru intervențiile chirurgicale minute ale pacienților din secția de terapie intensivă. Aceste medicamente includ următoarele:

Barbiturice (tiopental, metohexitol)
Benzodiazepine (midazolam, diazepam)
Analgezice opioide (morfină, fentanil, sulfentanil, afentanil, remifentanil)
Propofol
Ketamina
Diverse:
droperidol, etomidat, dexmedetomidă.

Mod de acțiune: Anestezicele generale vizează canalele ionice cu funcție de ligand și produc acțiunea anestezică. Canalele de clorură în funcție de receptorul GABA sunt cele mai importante locuri și se deschid pentru a efectua acțiunea inhibitoare. N_2O și ketamina nu afectează GABA sau canalul de Cl cu funcție de glicină, dar ele inhibă selectiv receptorul de glutamat de tip excitator NMDA, care aparține canalelor de calciu din neuroni și duce la hiperpolarizare neuronală.

ETAPE DE ANESTEZIE

Etapa I (analgezie): pacientul este conștient și experimentează senzații de căldură, îndepărtare, deplasare, cădere și amețeală. Există o reducere marcată a percepției stimulilor dureroși. Această etapă este adesea folosită în intervenții chirurgicale minore.

Etapa II (delir): Această etapă începe cu pierderea conștienței. Depresia centrilor superiori produce o varietate de efecte, inclusiv excitare, activitate involuntară și tonus crescut al mușchilor scheletici, iar respirația este de obicei neregulată.

Stadiul III (anestezie chirurgicală): Acesta este stadiul de inconștiență și paralizie a reflexelor, respirația este regulată și tensiunea arterială este menținută. Toate procedurile chirurgicale sunt efectuate în această etapă.

Stadiul IV (paralizie medulară): insuficiențe respiratorii și circulatorii au loc ca urmare a depresiunii centrilor vitali ai medulului și apare trunchiul cerebral.

CLASIFICARE

I. Anestezice volatile/inhalatorie

S. Nu.	Nume	Structura
1	cloroform	CHCI3

2	Eter dietil	$C_2H_5OC_2H_5$

(*Continuare*)

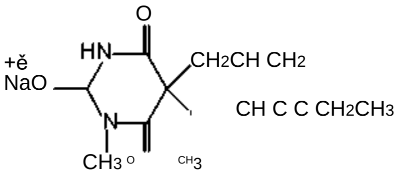
(*Continuare*)

S. Nu.	Nume	Structura
3	eter divin	H2C CHOCH CH2
4	Tricloroetilenă	Cl Cl CC Cl H
5	Clorura de etil	CH3CH2Cl
6	Ciclopropan	H2C H2CCH2
7	Halotan	CF3CHClBr
8	Tribromoetanol	Br3CCH2OH
9	Fluroxenul	CF_3CH_2OCH CH_2
10	Metoxifluran	CHCl2CF2OCH3
11	Enfluran	F F HCCOCH Cl F F
12	izofluran	F H F F CCOCH F Cl F F H
13	Sevofluran	FCCOCF F CF_3 H

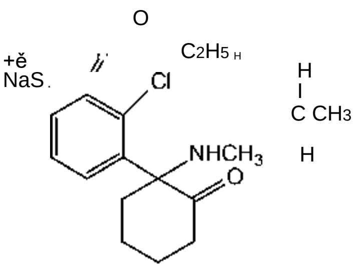
11. Anestezice nevolatile sau intravenoase

a. Barbiturice cu acțiune ultrascurtă

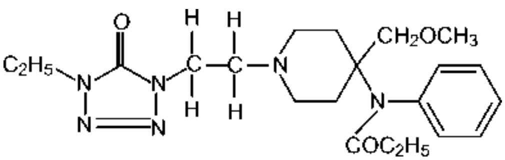
Metohexital de sodiu



Tiopental de sodiu



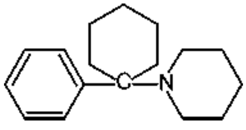
d. Narcotic analgesics



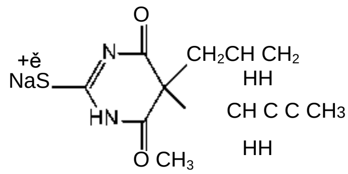
b. Aril ciclohexilamine Ketamina

e. Diverse

Fenciclidina



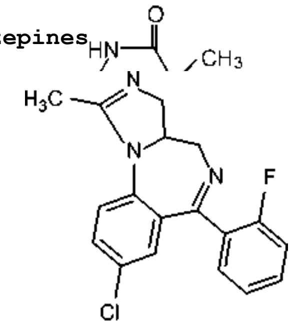
Thiomylal sodium



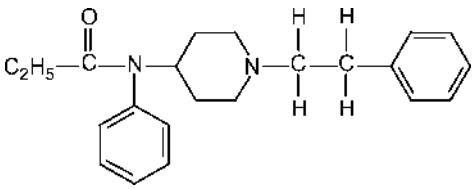
Hexobarbital

c.

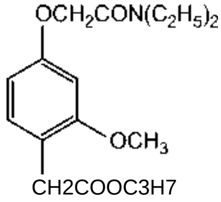
Benzodiazepines



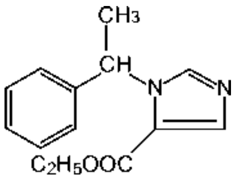
Fentanyl



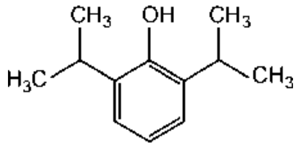
Propanidid



Etomidat



Propofol



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

1. Anestezice volatile/inhalatorie

2. eter (eter dietilic)

HH

H3C COC CH3

HH

1,1-oxibisetan

Sinteză

(i) $C_2H_5OH + H_2SO_4$ —(130 - 137°C)→ $C_2H_5HSO_4 + H_2O$

$C_2H_5HSO_4 + C_2H_5OH$ → C_2H_5 O $C_2H_5 + H_2SO_4$

Eter dietil

(ii) sinteza eterică a lui Williamson

$C_2H_5ONa + C_2H_5Br$ → $C_2H_5OC_2H_5$ + NaBr

Sodium ethanolate Bromoethane Ethoxyethane

(iii) H2CCH2 + H2S04 * -C2H5HS04

C2H5OH

C2H5OC2H5 + H2SO4

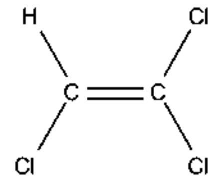
Eter dietil

Proprietăți și utilizări: Este un lichid limpede, incolor, volatil, foarte inflamabil, solubil în apă, miscibil cu alcool, clorură de metilen și cu uleiuri grase. Eteri cu greutate moleculară mică prezintă activitate anestezică care crește odată cu toxicitatea pe măsură ce lungimea lanțului crește. Introducerea nesaturației în eterul alifatic crește potența și, de asemenea, scurtează inducția și apariția.

Eterul este un anestezic absolut cu miros înțepător, iritant. Este inflamabil și exploziv la concentrațiile necesare pentru anestezie.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină, depozitat la o temperatură de 8°C–15°C.

3. Tricloroetilenă



1,1,2-Trichloroethene

Synthesis

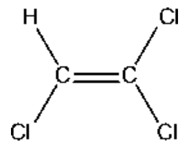
Cl Cl

Cl C C Cl

HH

Lime

ěHCl



Tetrachloro ethane

Trichloro ethylene

Proprietăți și utilizări: Poate fi utilizat sporadic ca anestezic slab volatil, administrat prin inhalare. Are o proprietate analgezică excelentă. Este frecvent utilizat în operații chirurgicale scurte , în care se dorește o anestezie ușoară cu analgezie puternică.

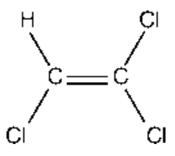
F Br

FCC Cl

FH

2-brom-2-clor-1,1,1-trifluoretan

4. Halotan
Sinteză
Traseul I. Din: Tricloroetilenă



Trichloro ethylene

SbF3

130°C

FH

Br 2

FCC Cl 2

FH

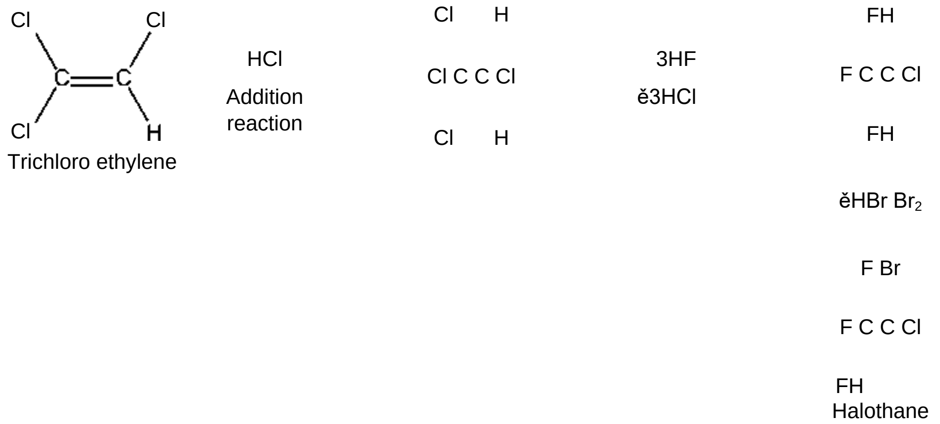
F Br

F C C Cl

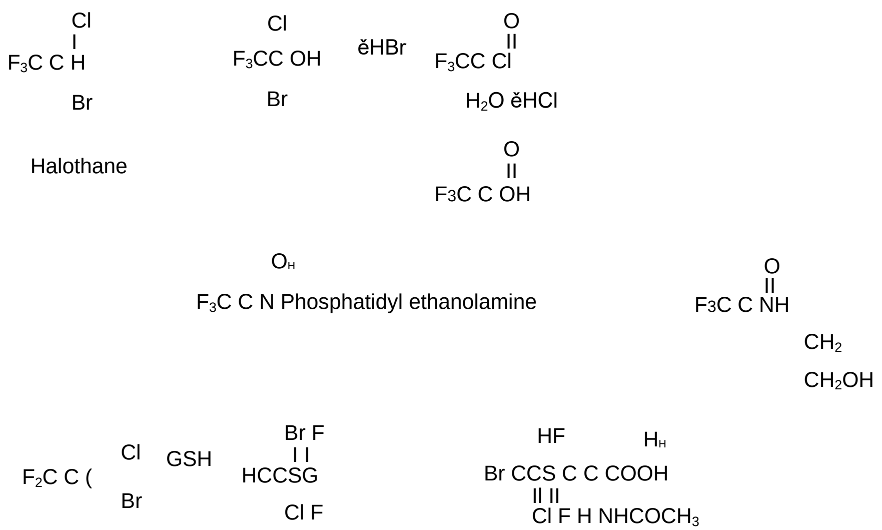
FH

Halothane

Traseul II. De la: triclor etilenă



Metabolism: este metabolizat la trei produși metabolici majori, acid trifluroacetic, *N*-trifluroacetil et anolamină și *N*-acetil- *s*-(2-bromo,2 cloro-1,1-difluroetil)-1-cisteină



Proprietăți și utilizări: Este un lichid limpede, incolor, greu, neinflamabil, ușor solubil în apă, miscibil cu etanol și cu tricloretilenă. Halotanul nu are inflamabilitate. Poate produce orice adâncime a anestheziei fără a provoca hipoxie. Fiind un neiritant, efectul său hipotensiv inerent întârzie sângerarea capilară și face un câmp relativ lipsit de sânge. Este un anestezic general de inhalare puternic, relativ sigur, utilizat împreună cu N_2O. Pentru relaxarea mușchilor scheletici, este utilizat cu succinil colină sau tubocurarina.

Depozitare: Trebuie depozitat in recipiente ermetice bine inchise, ferit de lumina,

la o temperatura care nu depaseste 25°C intr-un recipient metalic nereactiv.

4. Metoxi Fluran

Cl F

OCH$_3$ HCC

Cl F

(2,2-diclor-1,1-difluor etil) (metil) eter

Sinteză

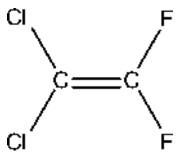
Cl F

Cl CCF

Cl H

1,1-difluor-2,2,2-tricloretan

KOH



CH30H

Cl F

HCC OCH $_3$

Cl F

Metil fluran

Metabolism: este metabolizat în ficat pentru a produce ioni de fluor, acid oxalic, acid difluor metoxiacetic și acid dicloracetic. Concentrația mare de ioni de fluor provoacă leziuni renale.

CH3OCF2CHCl2 CHCl $_2$ ěCF $_2$ OH + CH $_3$ OCF $_2$ COOH + Cl ^{ě} + F ^{ě} + HCHO

CHCl $_2$ ěCOOH + HOOCěCOOH + Cl ^{ě} + F ^{ě}' +CO $_2$

Proprietăți și utilizări: Este un lichid limpede, incolor, neinflamabil și neexploziv în aer sau oxigen în concentrații anestezice. Este cel mai puternic dintre agenții inhalatori. Este folosit pentru a provoca anestezie ușoară cu analgezic profund și caracteristică de relaxare musculară, ceea ce îl face convenabil pentru operații chirurgicale.

5. Enfluran

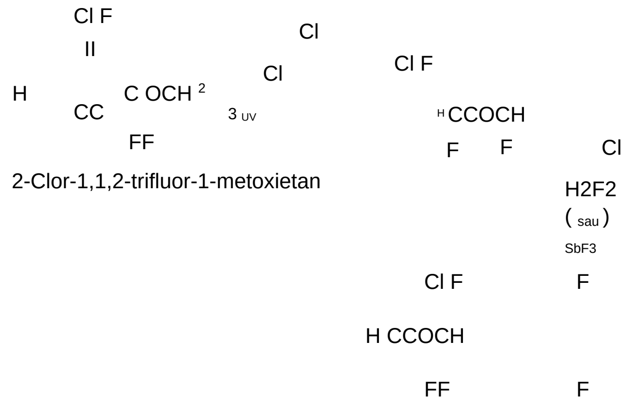
Cl F F

HCCOCH

FF F

(2-clor-1,1,2-trifluor etil) (difluor metil) eter

Sinteză



Enfluran

Metabolism: Principalii metaboliţi sunt acidul diflurometoxi difluroacetic şi ionul de fluor.

$$HCF_2OĕCF_2ĕCHClF \text{ >- } HOĕCF_2ĕCHClF + CHF_2OCF_2COOH + F^{ĕ} + Cl^{ĕ}$$

sau

HOOCĕCHClF

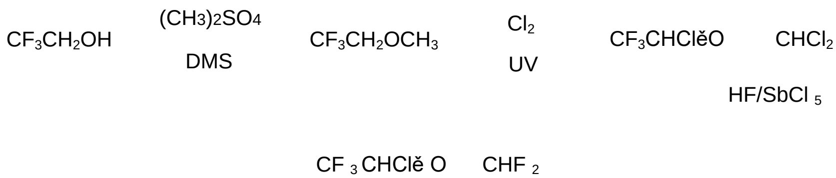
Proprietăţi şi utilizări : Este un lichid limpede, incolor, volatil, cu miros plăcut de hidrocarbură. Solubil în apă, miscibil cu solvenţi organici, este extrem de stabil din punct de vedere chimic. Inducerea ieşirii din anestezie şi ajustarea adâncimii anestezicei în timpul întreţinerii este lină şi moderat rapidă. Este un anestezic cu eter halogenat neinflamabil şi oferă o inducţie rapidă, fără excitare.

6. izofluran



(1-clor-2,2,2-trifluor etil)(difluor metil)eter

Sinteză



izofluran

Metabolism: este metabolizat în acid trifluroacetic și ion fluorură.

$CF_3CHCl\check{e}O$ CHF_2 $CHF_2OH + CF_3COOH + Cl^{\check{e}}$

Acid trifluro acetic

$CF_3COOH + HCOOH + F^{\check{e}}$

Proprietăți și utilizări: Este un lichid limpede, incolor, greu, insolubil în apă, miscibil cu etanol și tricloretilenă. Seamănă cu izomerul enfluran în proprietățile sale. Nu este inflamabil în aer sau oxigen. Adâncimea anesteziei poate fi ajustată rapid cu aceasta. Folosit pentru inducerea și menținerea anesteziei generale.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

7. Sevofluran

FH H

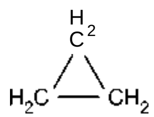
FCCOCF

F CF_3 H

1,1,1,3,3,3-hexafluor-2- (fluor metoxi) propan

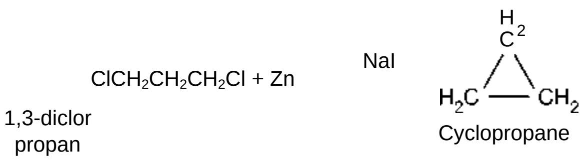
Proprietăți și utilizări: Lichid cu fierbere scăzută, cu miros ușor; miscibil cu majoritatea solvenților organici, inclusiv grăsimi sau uleiuri; practic insolubil în apă. Este un agent neinflamabil, neiritant. Proprietățile fizice ale acestui compus au ca rezultat o inducere și o terminare mai rapidă a anestezicului atunci când sunt observate cu agenții utilizați în prezent.

8. Ciclopropan (trimetilen)



Cyclopropane

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este de natură neiritantă și asigură o recuperare rapidă după anestezie. Efectele adverse sunt efecte depresive asupra respirației, tendința de a induce aritmii cardiace și intensificarea hemorragiei . Ciclopropanul este un gaz anestezic cu acțiune rapidă. Poate fi utilizat pentru analgezie, inducere sau menținere a anesteziei.

9. Nitrous oxide (N_2O)

$$\underset{\text{Ammonium nitrate}}{NH_4NO_3} \xrightarrow[\Delta]{200°C} \underset{\text{Nitrous oxide}}{N_2O} + H_2O$$

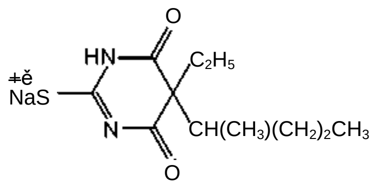
Proprietăți și utilizări: Este un gaz incolor, fără miros apreciabil la gust, solubil în apă, liber solubil în alcool, solubil în eter sau uleiuri. Acesta este cel mai puțin toxic și cel mai puțin puternic anestezic. Este un agent neinflamabil, neiritant și un puternic analgezic. Protoxidul de azot este un anestezic slab, cu proprietăți analgezice bune și relativ fără proprietăți relaxante ale mușchilor scheletici. Este un anestezic inhalator de elecție în chirurgia dentară.

11. Anestezice nevolatile sau intravenoase

o. Barbiturice cu acțiune ultrascurtă

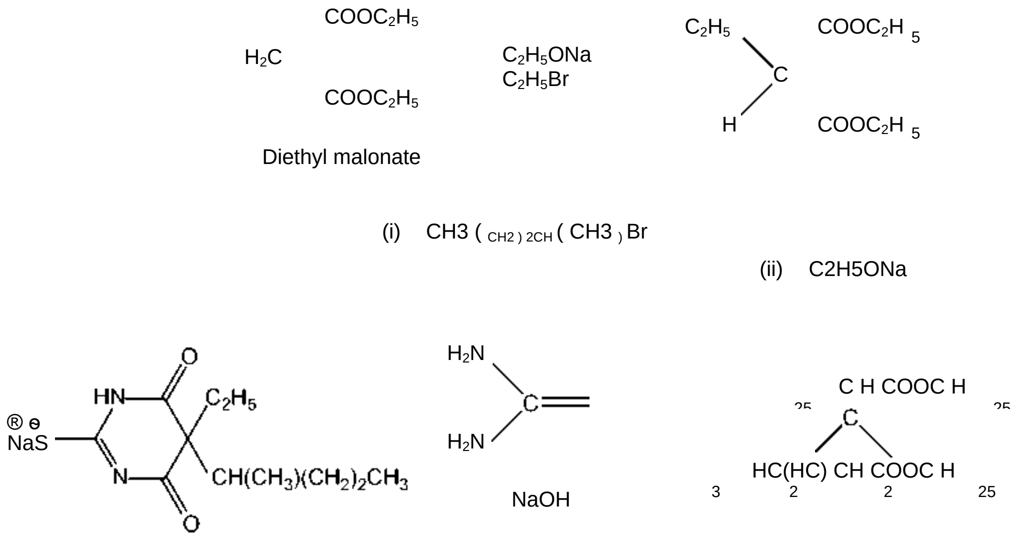
Metabolismul barbituricelor: Acest lucru este discutat în Secțiunea III, Capitolul „Sedative și hipnotice”.

1. Tiopentonă de sodiu (Tiopental **)**



Sarea de sodiu a 5-etil-5(1-metilbutil)-2-tio barbituric

Sinteză



CH_3

Proprietăți și utilizări: O pulbere alb-gălbuie, higroscopică, liber solubilă în apă și parțial solubilă în etanol. Acestea sunt de obicei administrate intravenos pentru producerea unei anestezii complete de scurtă durată. Aparține categoriei de barbiturice cu acțiune ultrascurtă. Debutul este rapid (aproximativ 30 de secunde) și durata este scurtă (10-30 min). Pe cale rectală se administrează ca soluție, suspensie sau supozitoare ca anestezic bazal. De asemenea, este folosit ca sedativ, hipnotic și anticonvulsivant.

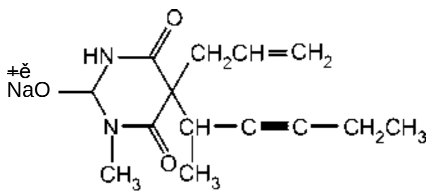
Testare pentru sodiu: se dizolvă proba în apă, se adaugă 0,1 ml de soluție de roșu de metil și se titează cu acid clorhidric 0,1 M până se obține o culoare roșie. Se fierbe ușor amestecul timp de 2 minute, se răcește și, dacă este necesar, se continuă titrarea cu acid clorhidric 0,1 M până când se obține din nou culoarea roșie.

Test pentru tiopental: se dizolvă proba în apă, se adaugă 2 ml de acid sulfuric diluat și se agită cu cloroform . Se filtrează și se evaporă filtratul până la uscare pe o baie de apă. Se dizolvă reziduul în 30 ml de dimetilformamidă neutralizată anterior și se adaugă albastru de timol în metanol. Se titrează imediat cu metoxid de litiu 0,1 M până se obține o culoare albastră.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

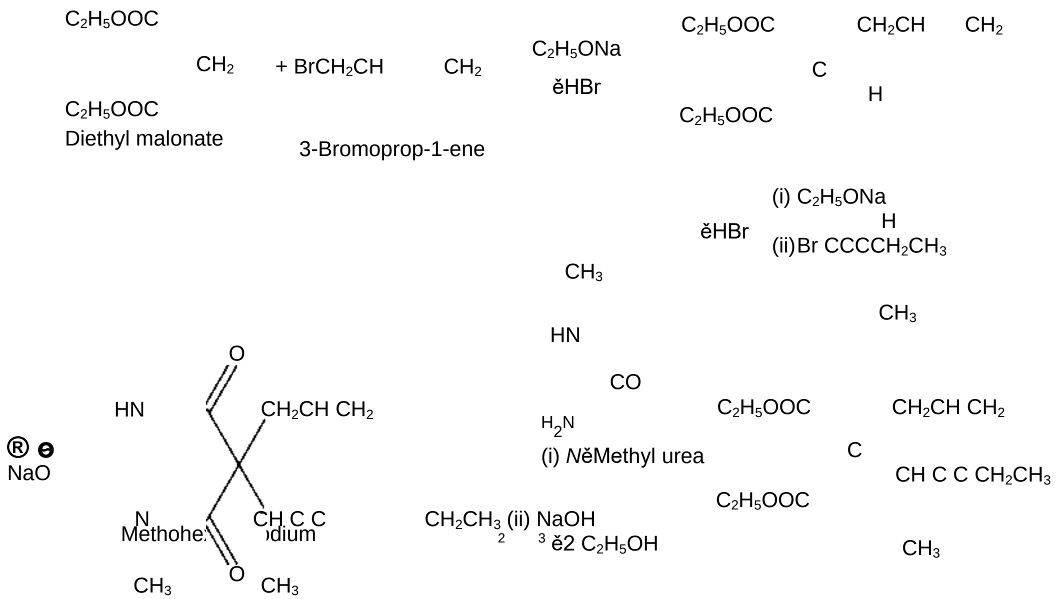
Forme de dozare: Tiopental injectabil BP

2. Metohexital de sodiu



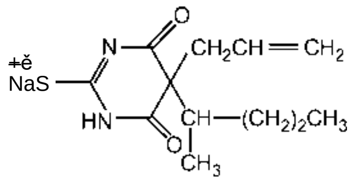
Sarea de sodiu a 5-alil-1-metil-5-(1-metil-2-pentinil)barbituric

Sinteză



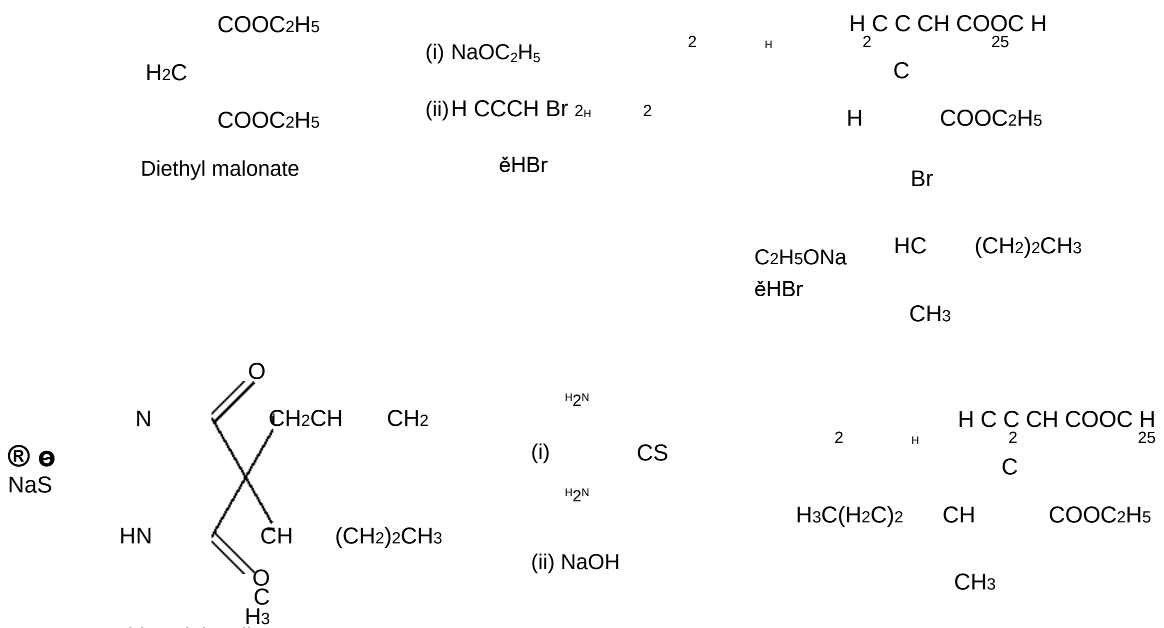
Proprietăți și utilizări: Pulbere higroscopică de culoare albă până la aproape albă, practic inodoră, iar soluția este alcalină până la turnesol, solubilă în apă. Metohexitalul produce o recuperare mai rapidă din inconștiență decât tiopentalul. Este mai puternic și are o durată mai scurtă de acțiune. Se utilizează pentru inducerea anesteziei prin administrare intravenoasă. Are două avantaje față de tiopentalul de sodiu. În primul rând, având o afinitate mai mică față de țesuturile adipoase, iar în al doilea rând, are o potență mai mare. Debutul său de acțiune este destul de rapid comparabil cu tiopentalul de sodiu, în timp ce recuperarea sa este mai rapidă. Din aceste motive, acest anestezic intravenos este util în mod special pentru operații chirurgicale scurte, cum ar fi chirurgia orală, investigația ginecologică, procedurile genito-urinare și terapia electroconvulsivă.

3. Tiomilal de sodiu



Sarea de sodiu a barbituricului de 5-alil-5(1-metilbutil)-2-tio

Sinteză

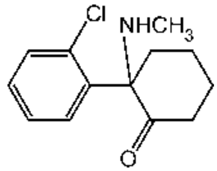


Thiamylol sodium

Proprietăți și utilizări: Thiomilal este un tiobarbituric foarte hidrofob, având

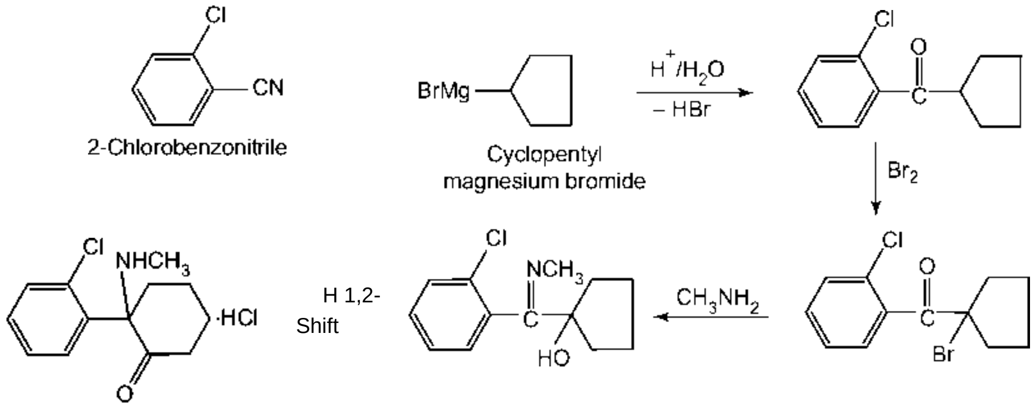
caracteristicile sale structurale foarte mult legate de tiopental. Activitățile sale biologice sunt aproape identice cu tiopentalul. Folosit ca anestezic intravenos.

b. Arylcyclohexylamines



2-(2-Chloro phenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone

Sinteză



Ketamine hydrochloride

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în apă, metanol și etanol. Un alt nume este „anestezic disociativ", deoarece produce halucinații neplăcute și sentimente puternice de disociere de mediu. Este un anestetic general nonbarbituric cu acțiune rapidă, care produce anestezie și se caracterizează printr-o analgezie profundă.

Test: Se dizolvă substanța în metanol și se adaugă 1,0 ml de acid clorhidric 0,1 M și se efectuează titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

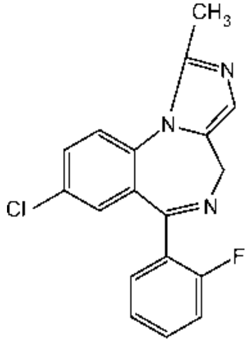
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

Forme de dozare: Ketamina HCl injectabil IP, BP

c. Benzodiazepine

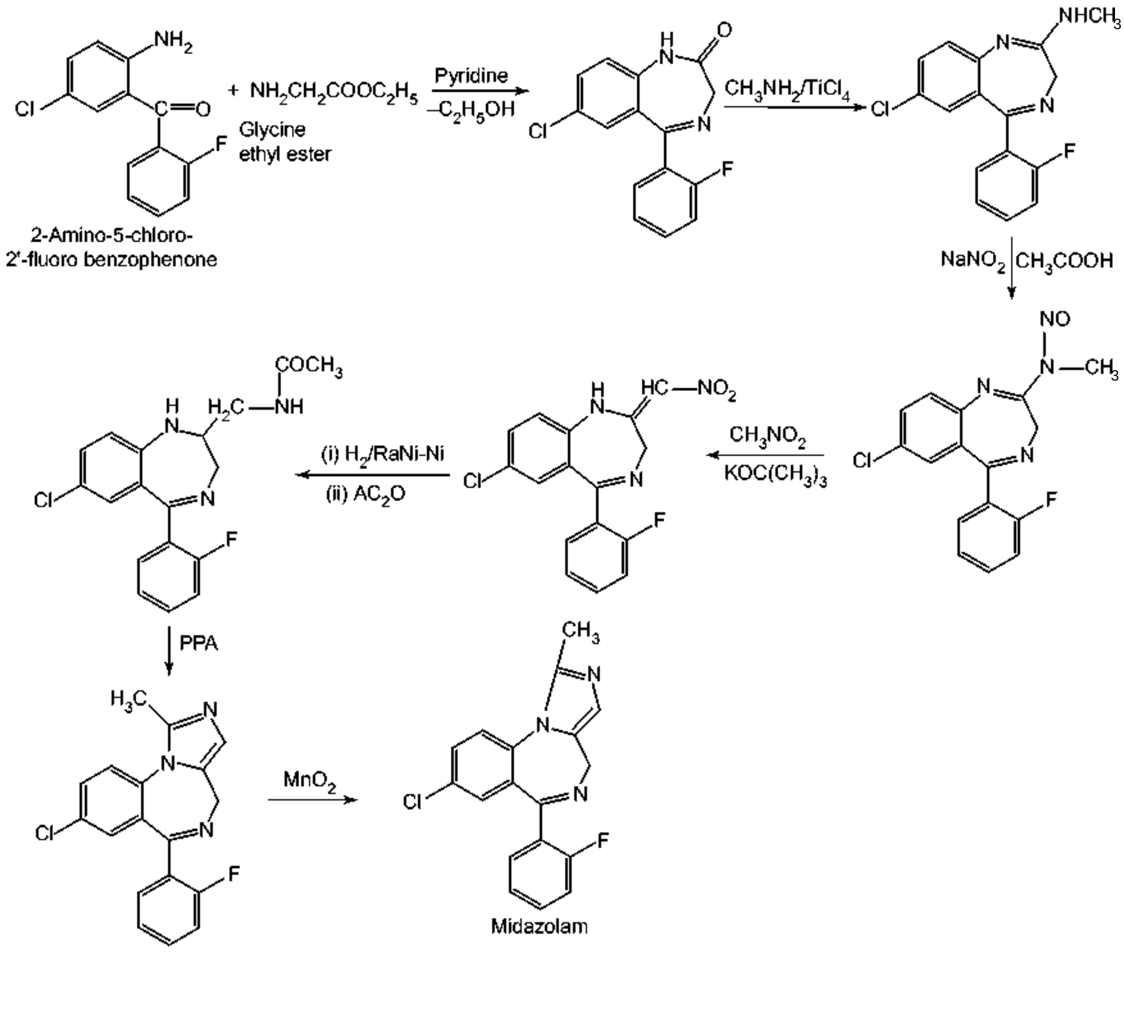
Metabolism: Acest lucru este discutat în Secțiunea III, Capitolul „Sedative și hipnotice".

1.
Midazolam



8-clor-6(2-fluor fenil)-2-metil-imidazo benzodiazepină

Sinteză



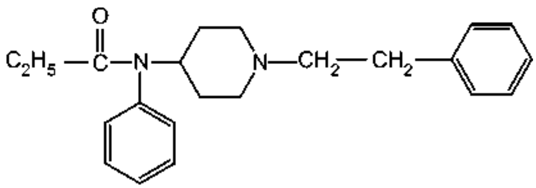
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau gălbuie, solubilă în acetonă, etanol și metanol, dar insolubilă în apă. Midazolam a fost utilizat adjuvant cu anestezice gazoase. Debutul efectului SNC este mai lent decât cel al tiopentalului și are o durată de acțiune mai lungă.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se adaugă aceticanhidridă, se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Forme de dozare: Midazolam injectabil BP

d. Analgezice narcotice

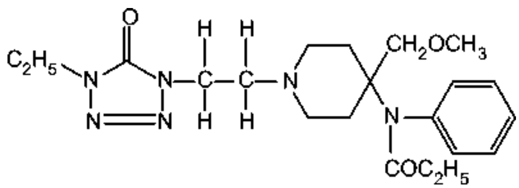
1. fentanil



N- (1-fenil etil-4-piperidinil) propionanilid

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în Sec. IV, Capitolul „Analgezice narcotice”.

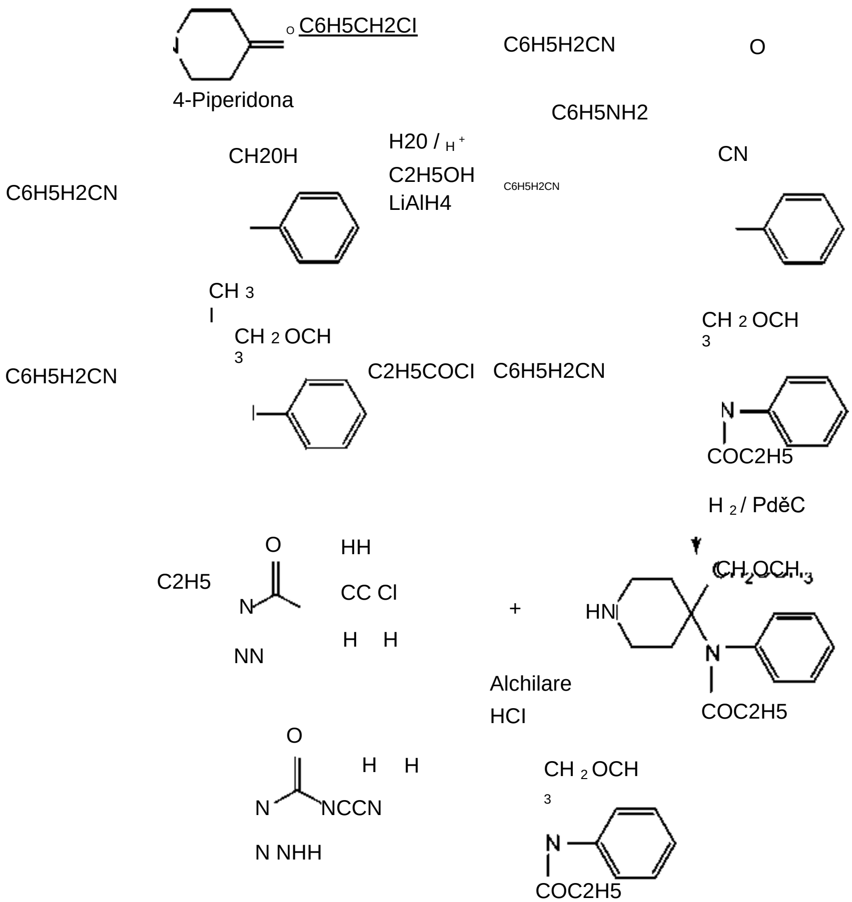
2. Alfentanil



N- [1-[2-(4,5-dihidro-5-oxo-tetrazol-1-il)etil]-4-(metoxi metil) -4-piperidinil] -*N*- fenil propionamidă

Proprietăți și utilizări: Este strâns legat de fentanil. Este un analgezic puternic utilizat ca anestezic primar sau ca adjuvant în menținerea anesteziei. Are aceleași proprietăți și efecte secundare ca și fentanilul. Ameliorează durerea moderată până la severă.

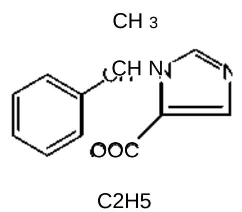
Sinteză



Alfentanil

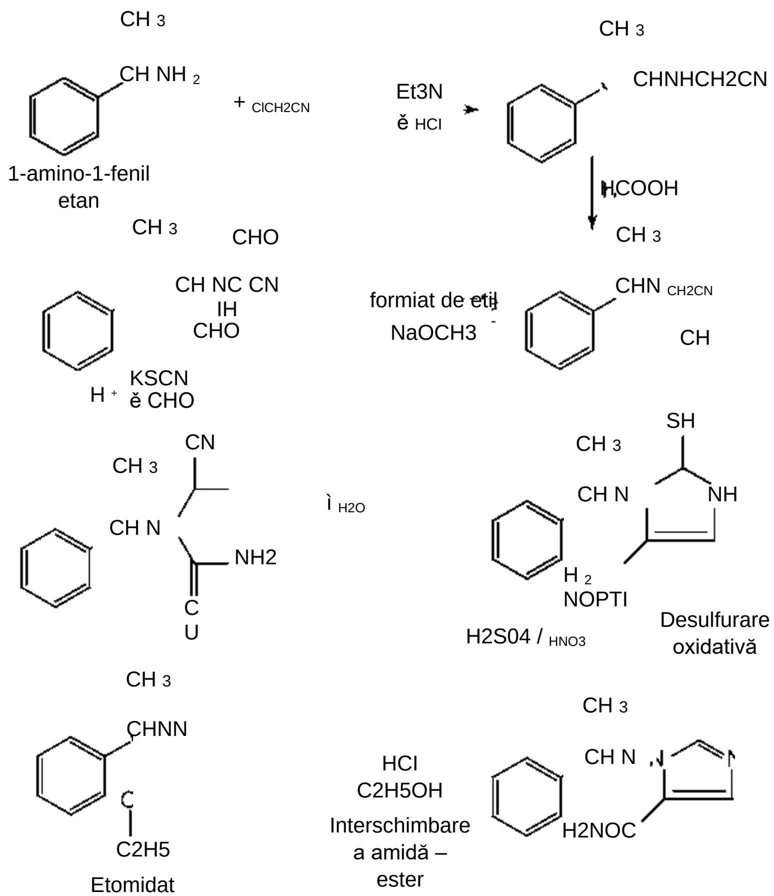
e. Diverse

1. Etomidat



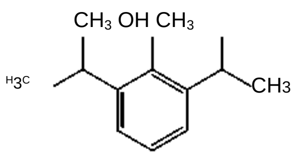
Etil-1-(1-metil benzil) imidazol-5-carboxilat

Sinteză



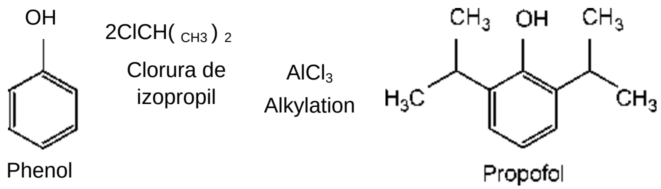
Proprietăți și utilizări: Conține o porțiune imidazol substituită cu ester al acidului 4-carboxilic, care este prezentă și într-un număr de compuși care sunt variante structurale ale triazolo-ului și imidazolo-benzodi azepinelor. Este un modulator alosteric pozitiv al receptorilor GABA.

2. Propofol



2,6-Diizopropil fenol

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este incolor sau are o culoare galben foarte deschis, lichid limpede, foarte puțin solubil în apă, miscibil cu hexan și cu metanol. Propofolul este util pentru inducerea și menținerea anesteziei.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină sub un gaz inert.

Forme de dozare: Propofol injectabil BP

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiți și clasificați anestezicele generale. Subliniați sinteza oricăror două sinteze de medicamente care aparțin anestezicelor intravenoase.
2. Scrieți diferitele etape ale anesteziei și explicați modul de acțiune al anestezicelor generale.
3. Cum veți clasifica anestezicele generale? Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările a două medicamente din fiecare clasă.
4. Scrieți sinteza de anestezic general cu nucleu de pirimidină.
5. Numiți cei trei derivați ai barbituricelor care sunt folosiți din abundență ca anestezice intravenoase. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările lor.
6. Menționați un derivat de benzodiazepină folosit ca anestezic general. Scrieți denumirea chimică și sinteza acestuia.
7. Scrieți o notă despre compușii fluorurati folosiți ca anestezice inhalatorie.
8. Subliniați sinteza și analiza următoarelor anestezice generale
   (a) Fluroxen și (b) Halotan
9. Ce sunt anestezicele intravenoase? Subliniază sinteza următoarelor:
   (a) Tiopental de sodiu, (b) Clorhidrat de ketamina și (c) Metohexital de sodiu

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn. a 6-a). New Jersey: John Wiley, 1995.
2. *Farmacopeea Britanică* . Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. CollinsVJ. *Principii de anestezie* . Philadelphia: Lea și Febiger, 1966.
5. Eger EI. *Absorbția și acțiunea anestezicului* . Baltimore: Williams și Wilkins, 1974.
6. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
7. Griffiths MC (ed.). *USAN și Dicționarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc, 1985.
8. Gringauz A. *Introducere în chimia medicinală.* New York: Wiley-VCH, 1997.
9. Graham LP. *O introducere în chimia medicinală* (edn a 2-a). New York: Oxford University Press, 2002.
10. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
11. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
12. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
13. Macintosh RR și Bannister FB. *Elementele esențiale ale anesteziei generale* . Londra: Blackwell Scientific Publication, 1947.
14. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.

Capitolul 4

Anestezice locale

INTRODUCERE

Anestezicele locale sunt medicamente care, atunci când sunt aplicate direct pe țesutul nervos periferic, blochează conducerea nervoasă și elimină toate senzațiile din acea parte furnizată de nervul. Ele sunt în general aplicate nervilor somatici și sunt capabile să taie axonii, corpul celular, dendrite și sinapsele.

Acestea sunt utilizate în stomatologie, în oftalmologie, în operații chirurgicale minore, inclusiv endoscopie, și pentru ameliorarea durerii în anumite afecțiuni medicale, cum ar fi tumorile care cresc la nivelul coloanei vertebrale. Anestezicele locale sunt, de asemenea, utilizate local pentru ameliorarea temporară a durerii de la mușcăturile de insecte, arsuri și alte răni de suprafață.

Majoritatea agenților anestezici locali sunt baze slabe, constând din grupări lipofile legate printr-un lanț intermediar la grupările amino terțiare. Pentru aplicare terapeutică, acestea sunt de obicei puse la dispoziție sub formă de săruri pentru a crește solubilitatea și stabilitatea în organism. Ele există fie ca bază neschimbată, fie ca cation.

Anestezicele locale utilizate clinic au o acțiune iritantă locală minimă și blochează terminațiile nervoase senzoriale, trunchiurile nervoase, joncțiunea neuromusculară, sinapsa ganglionară și receptorii care funcționează printr-o permeabilitate netă (nervială) crescută. De asemenea, reduc eliberarea de acetilcolină din terminațiile nervoase motorii. Fibrele senzoriale și motorii sunt în mod inerent și la fel de sensibile. Sensibilitatea este determinată de diametrul fibrelor precum și de tipul fibrei. Diametrele rămânând aceleași, neuronii mielinizați sunt blocați mai devreme decât neuronii nemielinizați. Fibrele autonome sunt în general mai sensibile decât fibrele somatice. Printre ordinea aferentă somatică a blocării se numără durerea, temperatura, simțul, atingerea și simțul presiunii profunde, deoarece durerea este în general dusă de fibre cu diametru mai mic decât cele care poartă alte senzații sau impulsuri motorii.

În practica clinică, o soluție de anestezic local (cu excepția cocainei) conține adesea un vasoconstrictor (epinefrină, norepinefrină sau fenilepinefrină). Vasoconstrictorul are un dublu scop prin scăderea ratei de absorbție. Nu numai că localizează anestezicul la locul dorit, dar limitează și viteza cu care este

absorbit în circulație. Vasoconstrictorul prelungește acțiunea și scade toxicitatea sistemică a anestezicelor locale.

Mod de actiune: Anestezicele locale blocheaza atat generarea cat si conducerea impulsului nervos. Blocajul rezultă probabil din modificările biochimice cauzate de medicament. Imediat după ce a trecut impulsul nervos, porii devin din nou mai mici. Ionii de sodiu sunt pompați din fibră, în același timp, ionii de potasiu sunt transportați în fibră. Anestezicul local scade permeabilitatea membranei celulare la sodiu, prevenind astfel depolarizarea sodiului.

Metabolismul anestezicelor locale: anestezicele locale disponibile clinic sunt împărţite în general în esteri (de exemplu, procaină) şi nonesteri (de exemplu, lignocaină). Esterii sunt hidrolizaţi de enzima esterazelor în acid *p*-amino benzoic şi alcooli corespunzători. Tipurile de nonester sunt metabolizate în principal în ficat de CYP450, de exemplu, lidocaina este convertită în principal în 3-hidroxil lidocaină pentru a forma 3-hidroximonoetil glicină-xilidină. Ambele pot fi excretate în forma lor conjugată. De asemenea, lidocaina a fost metabolizată în 4-hidroxi-2,6-dimetilanilid şi acid 2-amino-3 metil benzoic din metabolitul precursor 2,6-xilidină. 2,6-xilidina este, de asemenea, excretată direct în forma sa conjugată şi se formează din monoetilglicină xilidină, care este un metabolit imediat al lidocainei.

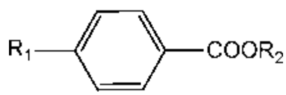
CLASIFICARE

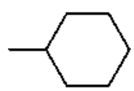
Anestezicele locale sunt, în general, clasificate în următoarele grupe:

1. Agenţi naturali
   o. Cocaină
2. Compuşi sintetici azotaţi
   a. Derivaţi ai acidului benzoic
   b. Derivaţi ai acidului para-amino benzoic
      i. Liber solubil: Procaina, Ametocaina.
      ii. Puţin solubil: benzocaină, ortocaină
   c. Derivaţi ai acetanilidei: lignocaină, mepivacaină, bupivacaină, prilocaină, etidocaină.
   d. Derivaţi ai chinolinei: Cinchocaină, dimetizochină
3. Agenţi sintetici neazotaţi: alcool benzilic, propandiol
4. Medicamente diverse cu acţiune locală: ulei de cuişoare, fenol, clorpromazină şi anumite mine antihistaminice, de exemplu, difenhidramină

Pe baza structurii chimice, anestezicele locale sunt clasificate după cum urmează:

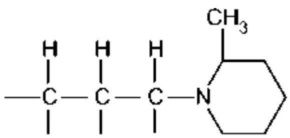
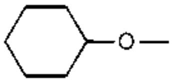
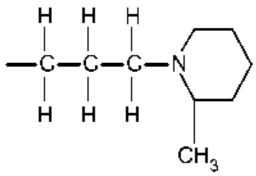
I. Derivaţi ai acidului benzoic



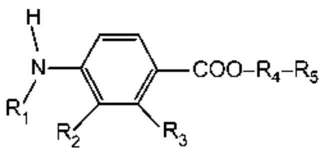
Name	R_1	R_2
Hexylcaine	–H	HHH CCN CH3 H 
Meprylcaine	–H	HCCH3 3H CCN CH2CH2CH3

(Continued)

(*Continued*)

Name	R_1	R_2
Isobucaine	H	3 H CH HH CH 3 C C N C CH ǁ I H CH3 H CH 3
Piperocaine	–H	 HHH
Cyclomethycaine		

II. *p*-Amino benzoic acid derivatives



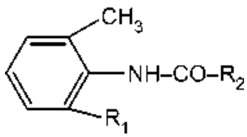
Nume	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Benzocaina	–H	–H	–H	$–CH_2–CH_3$	–
Butamben	–H	–H	–H	$–(CH_2)_3CH_3$	–
Procaina	–H	–H	–H	–CH–CH – 22C2H5	N C2H5
Clorprocaina	–H	–H	–Cl	$–CH_2–CH_2–$	N C_2H_5 C_2H_5
Tetracaina	– ^{n}Butil	-H	–H	$–CH_2–CH_2–$	N CH_3 CH_3

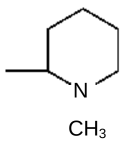
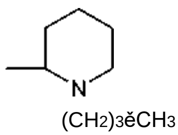
(*Continued*)

(*Continuare*)

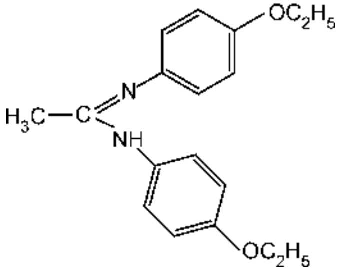
Nume	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5
Butacaina	– H	– H	– H	–CH2 –CH2 –CH2	N C4H9 C4H9
Binoxinat	– H	n Butoxi	– H	–CH 2 –CH 2 –	N C2H5 C2H5
Propoxicaină	– H	– H	n Propoxi	–CH 2 –CH 2 –	N C2H5 C2H5

III. Derivați de anilidă (2,6 Xilidine)

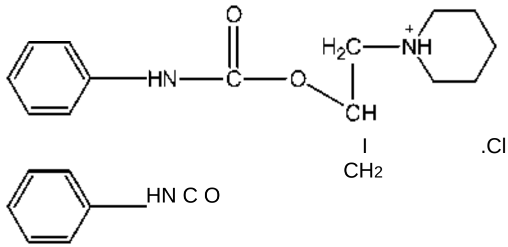


Name	R1	R2
Lidocaine/Lignocane	–CH3-	ěCH2ěN C2H5 C2H5
Mepivacaine	–CH3	
Prilocaine	–H	CH NH (CH2)2ěCH3
Bupivacaine	–CH3	
Etidocaine	–CH3	C2H5 CH N CH CH CH 223 C2H5

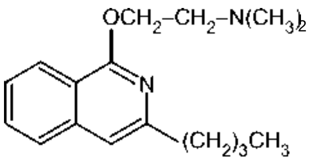
g. Miscellaneous



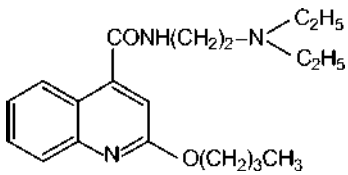
b. Diperodon HCl



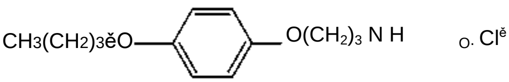
c. Dimethizoquine



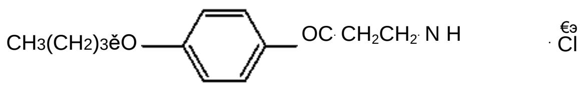
d. Dibucaine



e. Pramoxine HCl

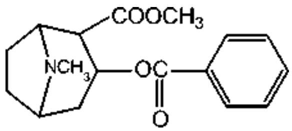


f. Dyclonine HCl



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Derivaţi ai acidului benzoic a. Cocaină

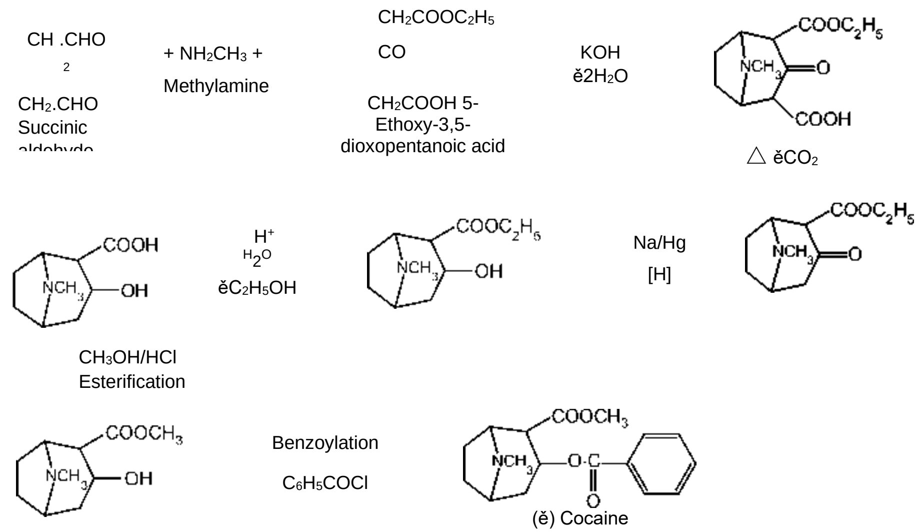


Proprietăți și utilizări: Cocaina este primul anestezic local descoperit; este un alcaloid obținut din frunzele de *Erythroxylon cocca.* Este o pulbere cristalină albă (sau cristale incolore), foarte solubilă în apă, liber solubilă în alcool și ușor solubilă în clorură de metilen. Deși este considerat prea toxic pentru orice procedură de anestezie care necesită injectare, este încă folosit local ca soluție de 1% sau 2% pentru anestezia urechii, nasului, gâtului, rectului și vaginului datorită acțiunii sale intense vasoconstrictoare.

Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

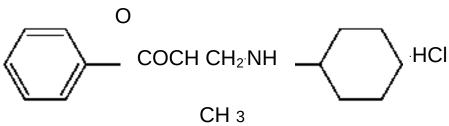
Synthesis



Doză: Folosit local într-o soluție de 1% sau 2% pentru anestezia urechii, nasului, gâtului, rectului și vaginului.

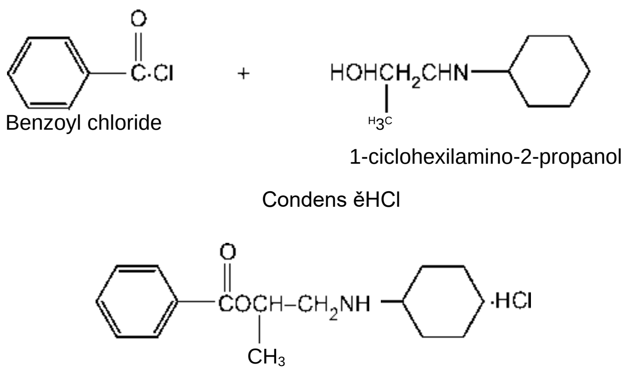
Forme de dozare: picături pentru ochi cocaină BP

b. Clorhidrat de hexilcaină (sinonim: cianina)



Clorhidrat de benzoat de 1-(ciclohexilamino)-2-propanol

Sinteză

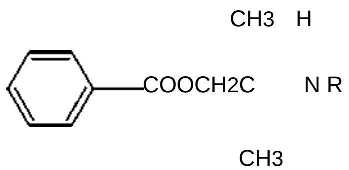


Hexylcaine hydrochloride

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, solubilă în apă și cloroform. Este considerat un agent anestezic local solubil universal. Debutul și durata de acțiune sunt aproape similare cu cele ale lignocainei. Este folosit în principal ca anestezic de suprafață.

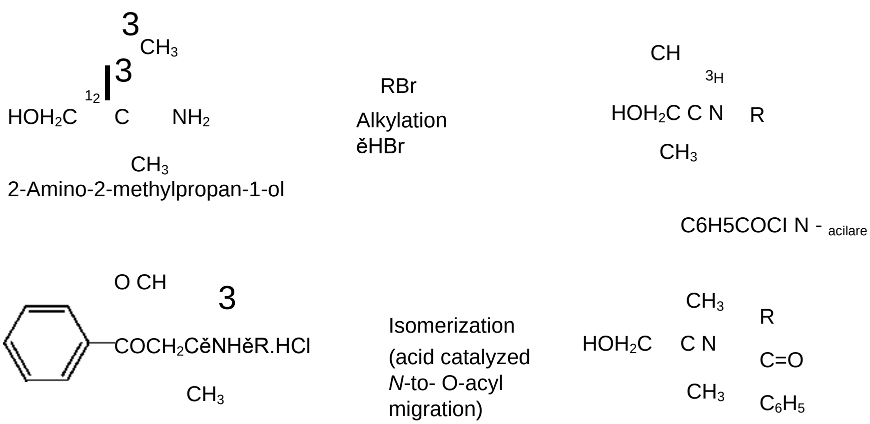
Doză: Pentru anestezie prin infiltrare, 1%; pentru anestezia blocului nervos, soluție 1% și 2%; iar pentru aplicare locală pe piele și mucoasă, 1% până la 5%.

c. Meprilcaină și izobucaină HCI

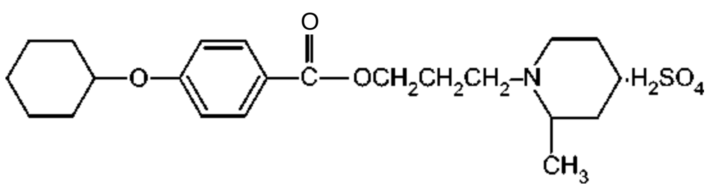


Meprilcaină
R = ĕ(CH 2) 2 ĕCH 3
izobucaina
R = ĕCH2CH (CH3) 2

Sinteză



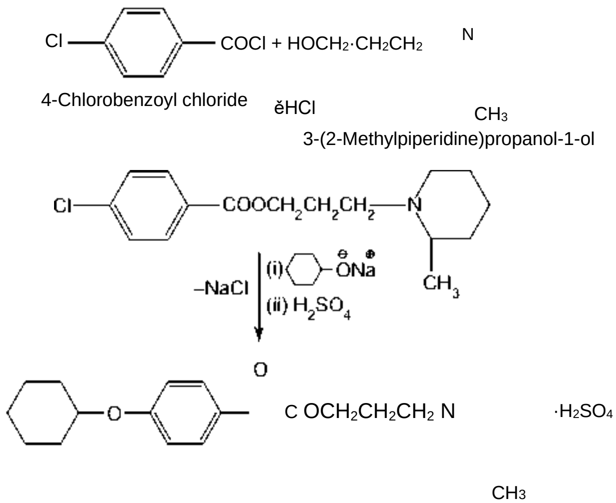
d. Sulfat de ciclometicaină



de 3-(2-metil piperidino)propil- *p*- (cicloheiloxi)benzoat

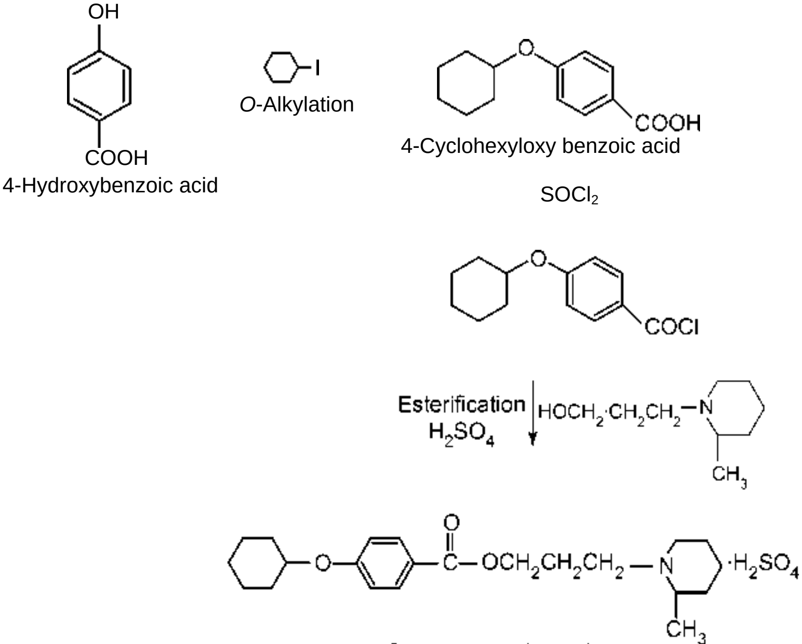
Sinteză

Traseul I. Din: *p*-Clorura de clorobenzoil



Cyclomethycaine sulphate

Route II. From: *p*-Hydroxy benzoic acid

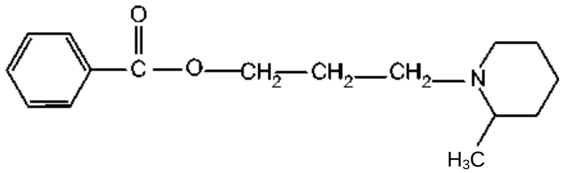


Cyclomethycaine sulphate

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă și cloroform. Folosit pentru a calma durerea de la pielea deteriorată, membrana mucoasă a rectului, vaginul și vezica urinară.

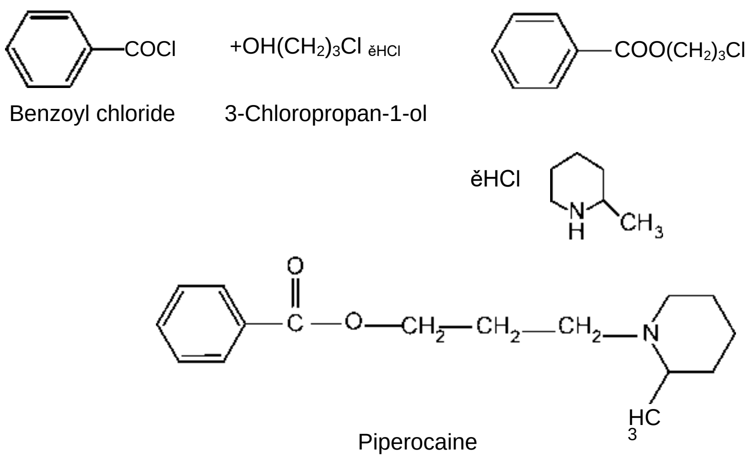
Doza: Doza uzuală pentru scop local este de 0,25% până la 1% în formă adecvată.

e. Piperocaină (Sinonim: Metycaină)



de 3-(a -metil piperidino) propil

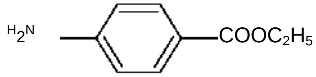
Sinteză



Proprietăți și utilizări: Piperocaina este o pulbere mică, albă, cristalină, solubilă în apă și cloroform. Este folosit ca anestezie de suprafata pentru ochi, gat si analgezie caudala.

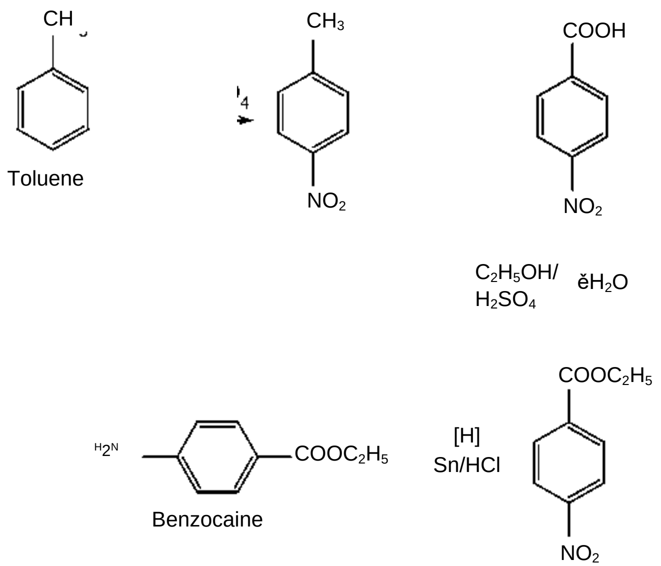
II. Derivați ai acidului para amino benzoic

a. Benzocaină (Americaine)



P- aminobenzoat de etil

Synthesis



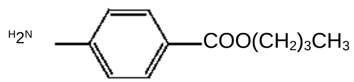
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, liber solubilă în alcool, ușor solubilă în apă. Din punct de vedere structural, îi lipsește gruparea dietilamino terminală prezentă de obicei în majoritatea anesteticelor , cum ar fi procaina. Este folosit pentru a scăpa de durerea cauzată de răni, ulcere și pe suprafața mucoasă. Este neiritant și netoxic.

Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid clorhidric și apă și se efectuează determinarea amino-azotului aromatic primar (metoda de diazotare).

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

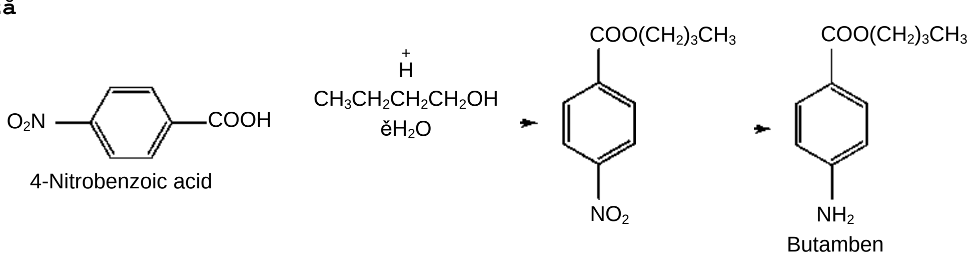
Doză: topic, 1% până la 20% în unguent, cremă și aerosol pentru piele.

b. Butamben (Butesin)



p- aminobenzoat de butil

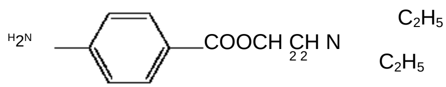
Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este un anestezic local cu solubilitate relativ scăzută și utilizat într-un mod similar cu benzocaina. Este mai eficient decât esterul său etilic corespunzător atunci când este aplicat pe membranele mucoase intacte.

Doză: topic, 1% până la 2% în combinație cu alte anestezice locale în creme, unguente, spray-uri și supozitoare.

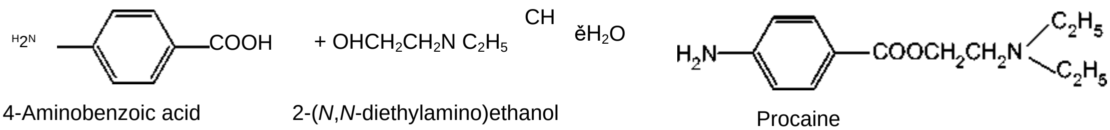
c. Clorhidrat de procaină (navocaină)



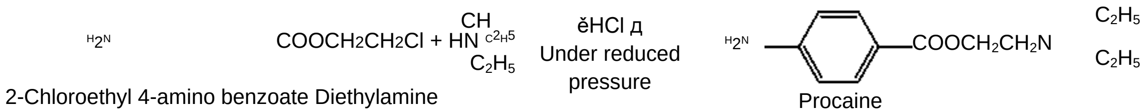
2-(dietilamino)etil- *p* -aminobenzoat

Sinteză

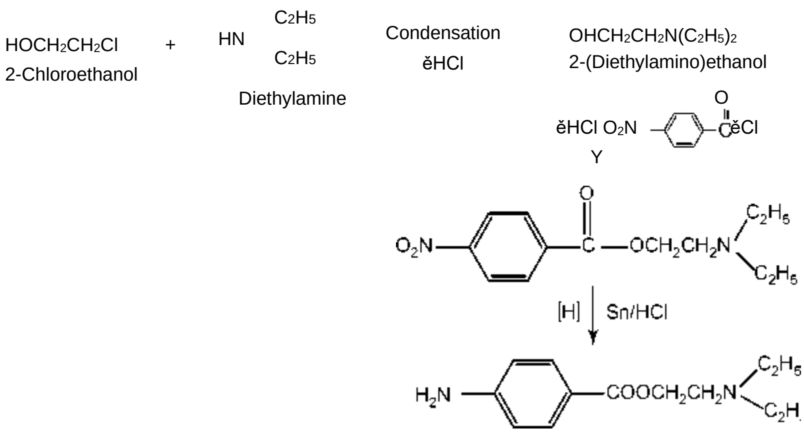
Traseul I. Din: *p* -Acidul amino benzoic



Traseul II. Din: 2-clor etil 4-amino benzoat



Traseul III. Din: 2-Clor etanol



Procaine

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, solubilă în apă și alcool. Are avantajul lipsei de iritație locală, toxicitate sistemică minimă, durată mai lungă de acțiune și cost redus. Poate fi utilizat eficient pentru a provoca anestezie prin infiltrare, blocaj nervos, bloc epidural sau anestezie spinală.

Test: Se dizolvă substanța în acid clorhidric diluat și se efectuează determinarea azotului amino aromatic primar (metoda de diazotizare).

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis, ferit de lumină.

Doza: Infiltratie uzuala, 50 ml solutie 0,5%; bloc nervos periferic uzual, 25 ml soluție 1% sau 2% ; epidurală uzuală, 25 ml soluție 1,5%.

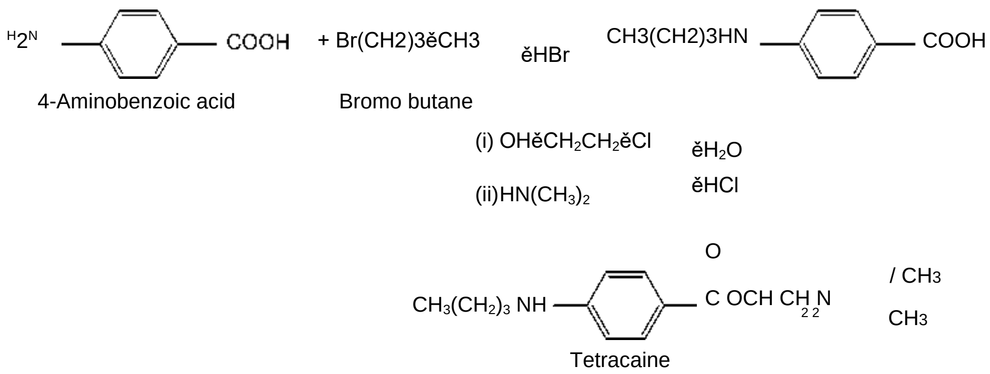
d. Tetracaină (Anethaine, clorhidrat de Pontocaino)

O
/ — \ II / CH3
CH 3 (CH 2) 3 NH C ^^^^м OCH 2 CH 2 N
CH 3

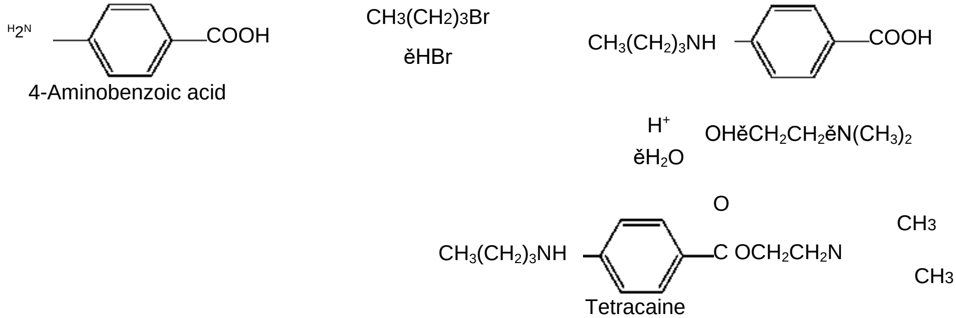
2-(Dimetil amino)etil - *p*- (butil amino)benzoat

Sinteză

Traseul I. Din: acid 4-amino benzoic



Route II. From: 4-Amino benzoic acid



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, de natură ușor higroscopică, solubilă în alcool și liber solubilă în apă. Este un medicament anestezic local universal utilizat frecvent în anestezia de suprafață, blocarea infiltrației, anestezia caudală și rahidiană. Este raportat că este de 10 ori mai toxic și mai puternic decât procaina. Durata sa de acțiune este de două ori decât cea a procainei.

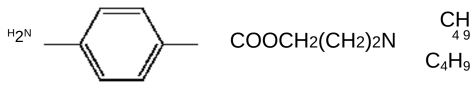
Test: Se dizolvă substanța în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică , folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis, ferit de lumină.

Doză: De obicei, subarahnoid 0,5 până la 2 ml ca o soluție de 0,5%; local, 0,1 ml de soluție 0,5% la conjunctivă.

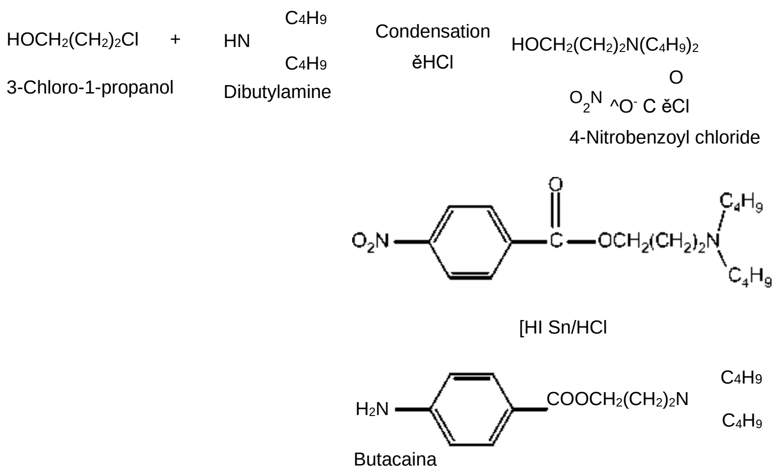
Forme de dozare: picături oftalmice tetracaină BP

e. Butacaină (sulfat de butin)

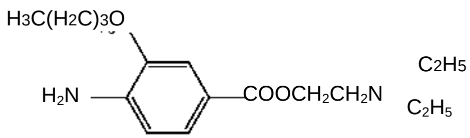


3-(di-butil amino)-1-propan- *p* -amino benzoat

Sinteză

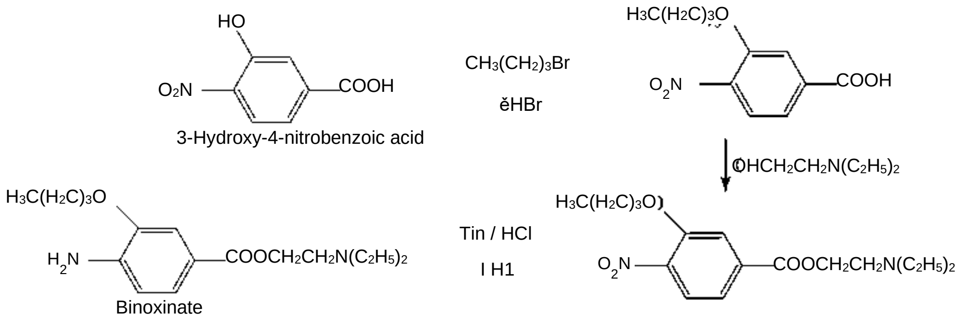


Doza: Mai multe instilări ale unei soluții de 2% la aproximativ 3 minute una de cealaltă permit majoritatea procedurilor chirurgicale. **f. Binoxinat**

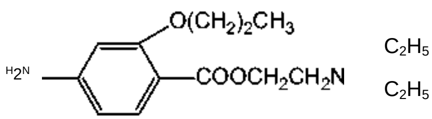


2-(dietil amino)etil-4-amino-3-butiloxi-benzoat

Synthesis

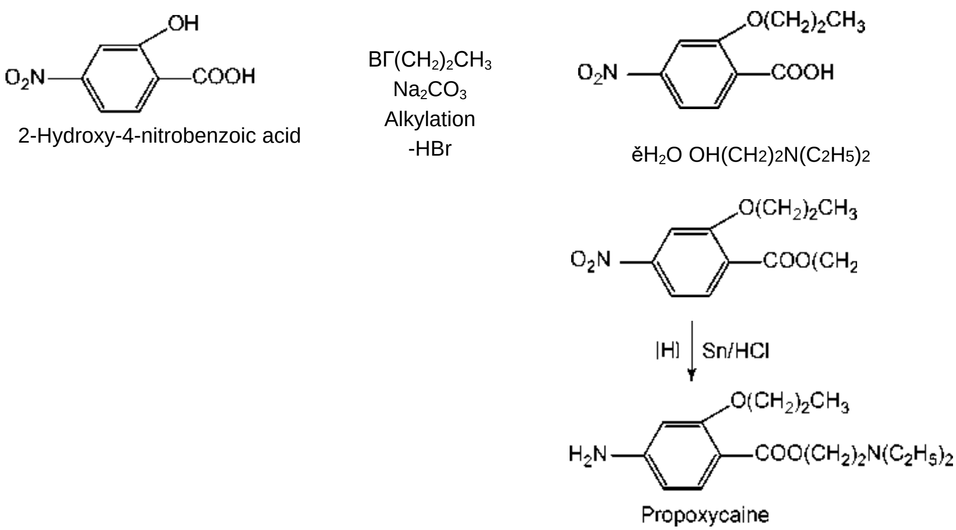


g. Propoxicaină (Blockhain)



Benzoat de 2-(dietil amino)etil-4-amino-2-propoxi

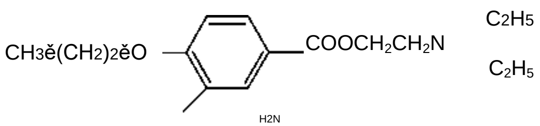
Sinteză



Proprietăți și utilizări: potența sa anestezică locală este raportată a fi de 7 sau 8 ori mai mare decât cea a procainei. Este un izomer structural al proparacainei și este mai puțin toxic, cu potență puțin mai mică decât proparacaina. Este folosit în principal pentru infiltrare și anestezie cu blocuri nervoase.

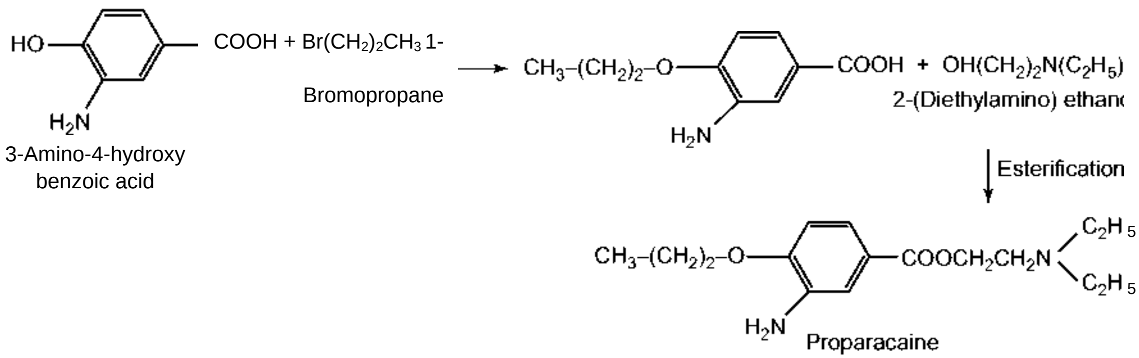
Doză: De obicei, 2 până la 5 ml soluție 0,5%.

h. Proparacaine



Benzoat de 2-(dietil amino)etil-3-amino-4-propoxi.

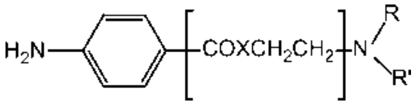
Synthesis



Proprietăți și utilizări: Un anestezic de suprafață eficient de tip ester cu potență aproximativ egală cu cea a tet racainei. Este un anestezic util în oftalmologie și induce puțin sau deloc iritație inițială. Este util pentru majoritatea procedurilor oculare care necesită anestezie topică, cum ar fi extracția cataractei, tonometria, îndepărtarea corpilor străini și a suturilor, gonioscopie, răzuire conjunctivală pentru diagnostic și proceduri chirurgicale scurte care implică corneea și conjunctiva.

SAR DERIVATILOR ACIDULUI BENZOIC

Majoritatea acestor anestezice locale sunt amine terțiare disponibile sub formă de săruri de HCI cu pKa în intervalul 7,5-9,0. Orice modificare structurală a anestezicului local care provoacă modificarea pKa va avea un efect pronunțat de a ajunge la receptorul ipotetic sau la locurile de legare.

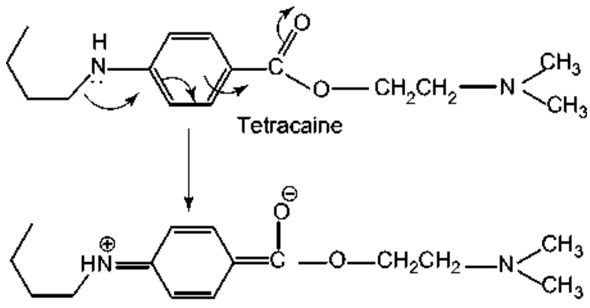


Lipophilic Intermediate Hydrophilic

1. **Lipofil**

- Anestezicele locale utile clinic din această clasă posedă un radical arii care este atașat direct la gruparea carbonil și sunt foarte lifofile. Ele par să joace un rol important în legarea anestezicelor locale de proteina receptorului canalului.
- Plasarea grupării arii cu substituenți care măresc densitatea de electroni a oxigenului carbonil îmbunătățește activitatea.

- Modificarea structurală duce la modificarea proprietăților fizice și chimice. Substituenții de retragere a electronilor în orto sau para sau în ambele poziții duce la o creștere a proprietății sale anestezice locale.
- Gruparea amino (procaină, butacaină) alchil amino (tetracaină) alcoxil (ciclometicaină) poate contribui la densitatea electronilor din ciclul aromatic atât prin rezonanță, cât și prin efecte inductive. De aici și creșterea proprietății anestezice locale.
- Orice substituție care îmbunătățește formarea zwitterionului va fi mai puternică. Prin urmare, înlocuirea *m*-poziției scade activitatea.



- Tetracaina este mai puternică decât procaina (de 40-50 de ori). Deși grupa butil prezentă în ea crește solubilitatea în lipide, potențarea se datorează parțial proprietății de eliberare de electroni a grupării *n*-butil prin efect inductiv, care intenționează să crească formarea Zwitterionului.
- Prezența unui grup de atragere de electroni, cum ar fi Cl^- orto la carbonil, trage densitatea electronilor departe de grupul carbonil, făcându-l astfel mai susceptibil la atacul nucleofil al esterazei.

2. Intermediar

- În seria procainei, potența anestezicului scade în următoarea ordine a sulfului, oxigenului, carbonului și azotului.
- Modificările afectează și durata acțiunii și toxicitatea. În general, amidele ($X = N$) sunt mai rezistente la hidroliză metabolică decât esterii ($X = O$). Tioesteri ($X = S$) pot provoca dermatită.
- Plasarea grupărilor alchil mici (ramificare) în jurul grupării ester (hexilcaină/meprilcaină) sau funcția amidă împiedică, de asemenea, hidroliza și, prin urmare, creșterea duratei de acțiune.

3. Porțiune hidrofilă

- Gruparea amino alchil nu este necesară pentru activitatea anestezică locală, dar este utilizată pentru a forma săruri solubile în apă, cum ar fi sărurile de HCI.
- Aminele terțiare sunt agenți mai utili. Aminele secundare par să aibă o durată mai lungă de acțiune, dar sunt mai iritante. Aminele primare nu sunt

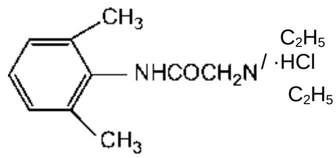
active/provoacă iritații.

- Gruparea amino terţiară poate fi dietil amino, piperidină sau pirolidino, conducând la un produs care prezintă, în esenţă, acelaşi grad de activitate.
- Grupa morfolino mai hidrofilă duce de obicei la potența redusă.
- În general, medicamentul anestezic local ar trebui să aibă o solubilitate crescută în lipide și valori mai scăzute ale pKa, ceea ce duce la debut rapid și la o toxicitate mai scăzută.

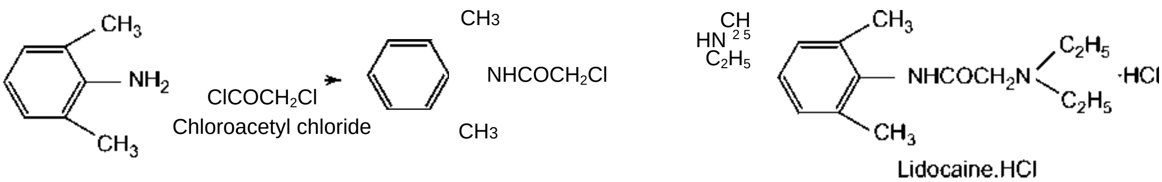
III. Anilide

Agenții din această clasă sunt mai stabili la hidroliză. Sunt mai puternice, au o frecvență mai mică a efectelor secundare și induc mai puține iritații decât derivații de acid benzoic.

a. Lidocaină HCI (Sinonim: Lignocaină, Xilocaină)



Synthes



Metabolizare: suferă *N*-de-etilare pentru a produce mono-etil glicinexilidă urmată de acțiunea amidazei la *N*-etil glicină și 2,6-dimetilanilină.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă, liber solubilă în alcool. Este un anestezic local puternic. Se raportează că este de două ori mai activ decât clorhidratul de procaină în aceleași concentrații . Are actiune vasodilatatoare locala, dar se foloseste de obicei cu adrenalina vasoconstrictoare pentru a prelungi activitatea anestezica locala. De asemenea, este folosit ca agent anti-aritmic clasa I.

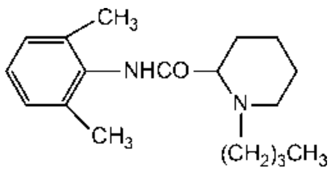
Test : Se dizolvă substanța în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare : Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză : Infiltrare sau epidurală până la 60 ml (sau 100 ml cu epinefrină) sub formă de soluție 0,5%.

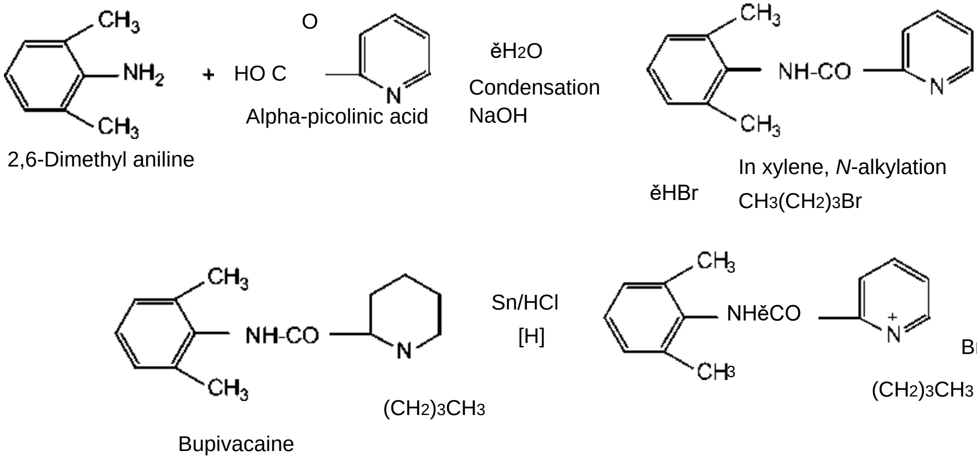
Forme de dozare : gel de lidocaină BP, gel de lidocaină și clorhexidină BP, injectare de lidocaină BP, injectare de lidocaină și adrenalină/injectare de lidocaină și epinefrină BP, soluție sterilă de lidocaină BP

b. Bupivacaina (Marcaina)



1-butil- *N*-(2,6-dimetil fenil)-2-piperidin carboxamidă

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, solubilă în apă, liber solubilă în alcool. Este un anestezic local cu acțiune prelungită de tip amidă, asemănător mepivacainei și lidocainei, dar de aproximativ patru ori mai puternic. Efectul bupivacainei durează mai mult decât clorhidratul de lidocaină. Este un anestezic local cu acțiune prelungită, utilizat în principal pentru blocul nervos regional.

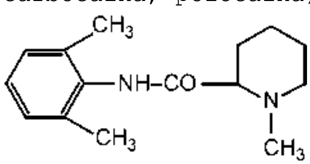
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de apă și alcool, la acesta se adaugă acid clorhidric 0,01 M și se efectuează o titrare potențiometrică folosind hidroxid de sodiu etanolic 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză : bloc nervos regional, soluții 0,25% până la 0,5%; Bloc epidural lombar, 15 până la 20 ml soluție 0,25% până la 0,5%; Bloc caudal, 15 până la 40 ml soluție 0,2%.

Forme de dozare: Bupivacaină HCl injectabilă IP, Bupivacaină injectabilă BP, Bupivacaină și adrenalină injectabilă/Bupivacaină și epinefrină injectabilă BP

c. Mepivacaină (clorhidrat de carbocaină, polocaină)

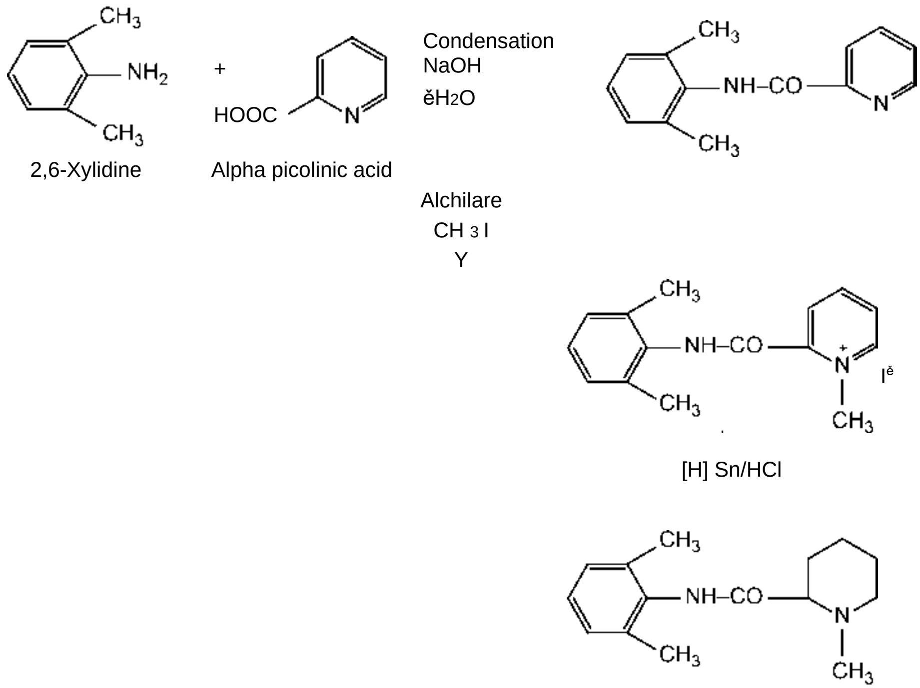


N-(2,6-dimetil)-1-metil-2-piperidin carboxamidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă și în alcool, foarte puțin solubilă în clorură de metilen. Durata de acțiune este semnificativ mai mare decât cea a lidocainei, chiar și fără adrenalină. Este de o

importanță deosebită la subiecții care prezintă contraindicații la adrenalină. Este un anestezic local utilizat pentru infiltrare, anestezie periduralǎ, bloc nervos și caudal.

Synthesis

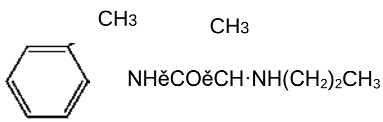


Mepivacaine

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doză: În filtrare și blocaj nervos, 20 ml soluție 1% sau 2% în ser fiziologic steril; caudal și peridural, 15 până la 30 ml de 1%; 10 până la 25 ml de 1,5% sau 10 până la 20 ml de soluție 2% în soluție Ringer modificată.

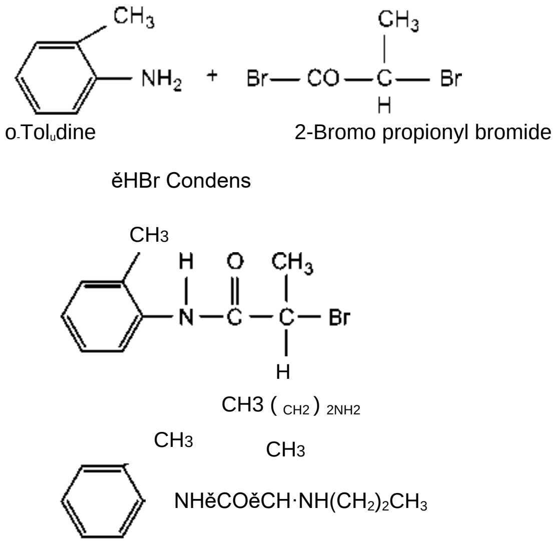
d. Prilocaină (clorhidrat de Citanest)



2-(Propylamino)-o- *propiono* toludină

Proprietăți și utilizări : Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, foarte puțin solubilă în ton ace , liber solubilă în apă și alcool. Este un anestezic local de tip amidă, care este utilizat pentru infiltrarea de suprafață și anestezia blocului nervos. Durata sa de acțiune este între cele cu acțiune mai scurtă

Synthesis



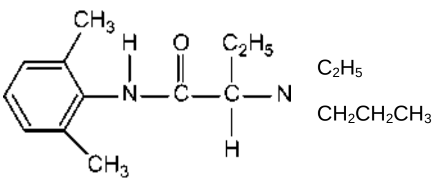
lidocaina si mepivacaina cu actiune indelungata. Soluția de prilocaină HCl este utilizată în mod special pentru astfel de pacienți care nu pot tolera agenți vasopresori, pacienți cu tulburări cardiovasculare, diabet, hipertensiune arterială și tireotoxicoză.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool și se efectuează titrare potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doză : De obicei, bloc nervos terapeutic, 3 până la 5 ml soluție 1% sau 2%; infiltrare, 20 până la 30 ml de soluție 1% sau 2%; peridural, caudal, regional, 15 până la 20 ml soluție 3%; infiltrație și blocaj nervos, 0,5 până la 5 ml soluție 4%.

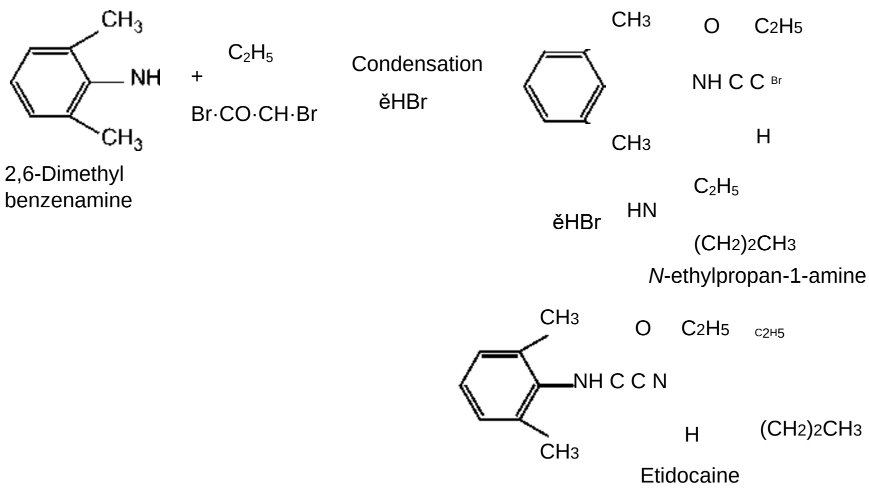
Forme de dozare: Prilocaină injectabilă BP

e. Etidocaina (Duranset)



2-(Etilpropil amino)-2 ' ,6' ⁻ butiroxilidă

Synthesis



Properties and uses: It is a white crystalline powder, soluble in water, freely soluble in alcohol. It is used clinically in epidural, infiltrative, and regional anaesthesia. It has greater potency and longer duration of action than lidocaine.

Dose: Solution for injection: 1% without epinephrine and 1.5% with epinephrine.

SAR of Anilides

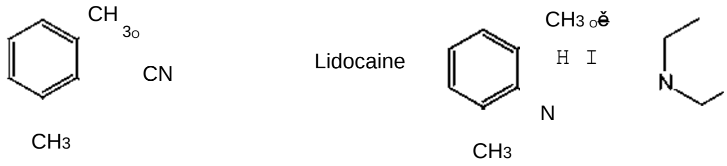
General structure of anilides is represented as follows:

HX

Aryl NC Aminoalkyl

a. Grupare arii

- Anestezicele locale utile clinic de acest tip posedă o grupare fenil atașată la atomul de carbon sp2 printr -o punte de azot.
- Plasarea substituenților pe inelul fenil cu o grupare metil în pozițiile 2 (sau) 2 și 6 îmbunătățește activitatea. În plus, substituentul metil oferă o piedică sterică la hidroliza legăturii amidice și mărește coeficientul de distribuție.
- Orice substituție pe ciclul arii care îmbunătățește formarea zwitterionului va fi mai puternică.



Lidocaine Zwitterion

b. Substituentul X

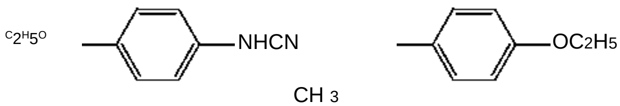
- „X” poate fi carbon, oxigen sau azot, printre care seria lidocainei (X = O) a oferit produse mai utile.

c. Grupare amino alchil

- Funcția amino are capacitatea de a forma sare și este considerată porțiune hidrofilă a moleculei.
- Aminele terțiare (dietilamină, piperidina) sunt mai utile deoarece aminele primare și secundare sunt mai iritante pentru țesuturi.

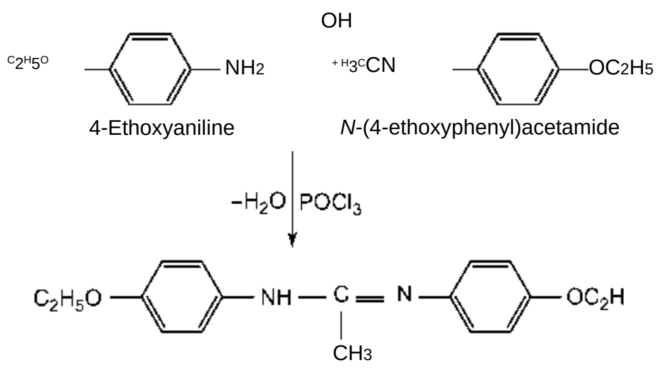
IV. Clasa diverse

o. Fenacaină (clorhidrat de holocaină)



N, *N′*-bis(4-etoxifeniletanindamidă)

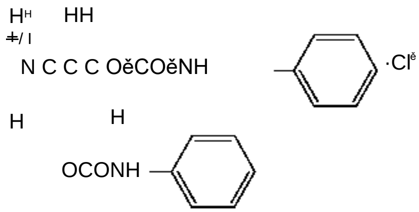
Sinteză



Fenocaină

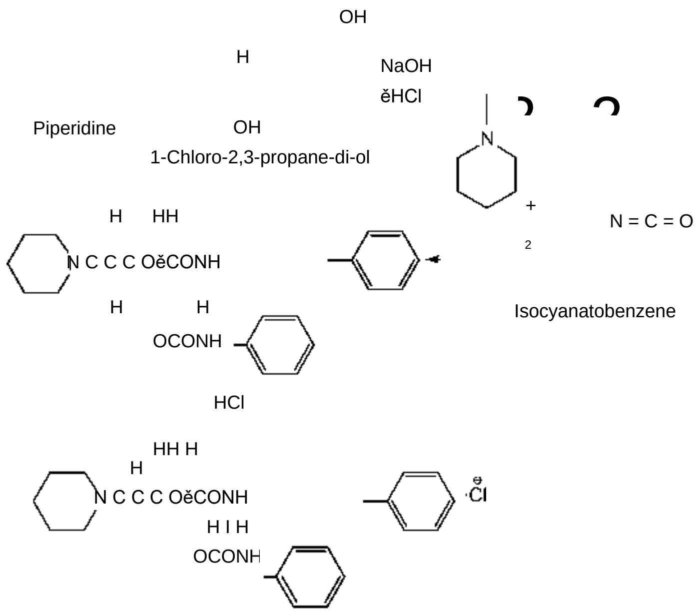
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pudră mică, albă, inodoră și cristalină. Din punct de vedere structural, este legat de anilide prin aceea că inelul aromatic este atașat la un carbon sp2 printr -o punte de azot. Este unul dintre cele mai vechi anestezice locale sintetice. Este utilizat în principal pentru producerea anesteziei locale a ochiului.

Doză: În conjunctivă sub formă de unguent 1%–2% sau ca soluţie de 1%. **b.**
Diperodon HCI (Diotan)



3-(1-piperidinil)-bis (fenilcarbamat)-1,2-propandiol

Sinteză

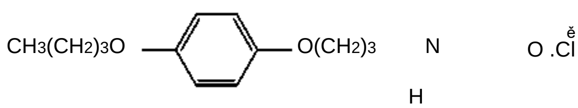


Diperodon HCl

Properties and uses: It exists as white crystals, soluble in water, and potent surface anaesthetic; used primarily for anus. Very toxic in nature.

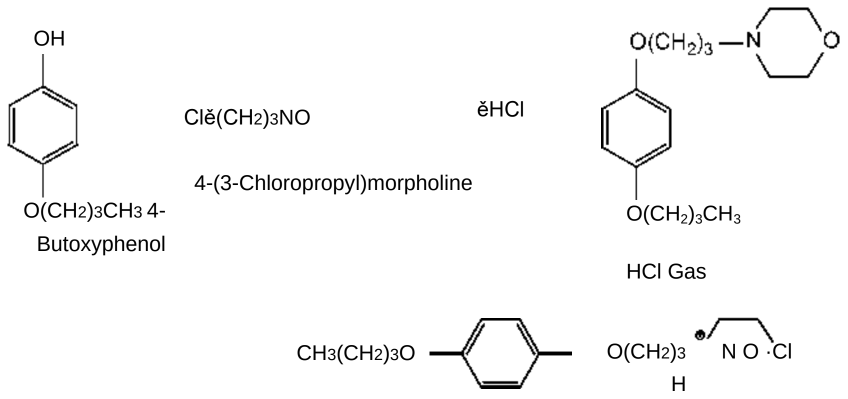
Dose: Topically, 0.5% to 1% solution, to the mucous membranes.

c. Pramoxine HCl (Traonaolene)



4-(-3(4-Butoxy phenoxy)propyl)morpholine.HCl

Synthesis

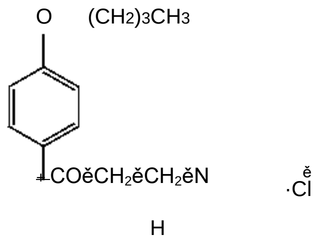


Pramoxină HCl

Proprietăți și utilizări: Cristale albe sau pulbere cristalină albă, gust amorțitor, pot avea un ușor miros aromat. Solubil în cloroform, liber solubil în alcool și apă, foarte puțin solubil în eter. Este un anestezic de suprafață, care posedă un grad foarte scăzut de toxicitate și sensibilizare. Se aplică local ca soluție 1% în chirurgia rectală, mâncărime și arsuri minore. Din punct de vedere structural, nu are legătură cu niciunul dintre agenții de tip amidă, legătura eterică simplă îndeplinește această funcție și, prin urmare, prezintă activitate anestezică locală.

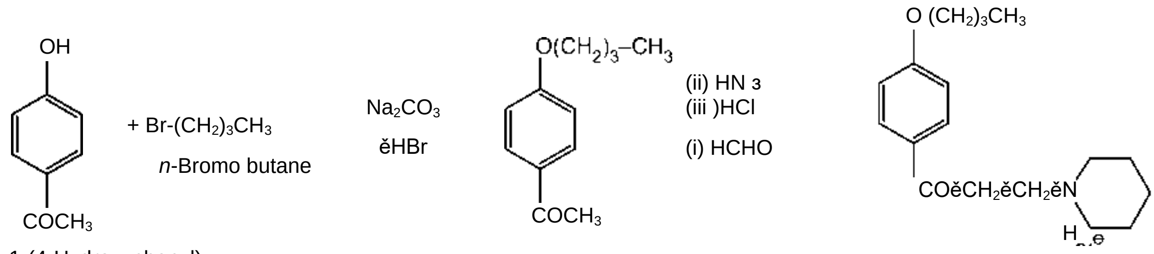
Doza: Se aplica local ca solutie 1% in chirurgia rectala, mancarime si arsuri minore.

d. Dyclonine (Dyclone)



1-(4-Butoxi fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanonă.HCI

Sinteză



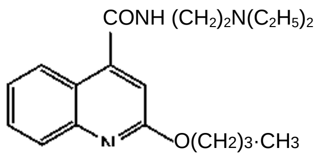
1-(4-Hydroxyphenyl) ethanone

Dyclonine

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe sau pulbere cristalină albă și poate avea un miros ușor. Solubil în apă, alcool și cloroform, insolubil în eter și hexan. Pastilele care conțin diclonină sunt folosite pentru a ameliora durerea minoră în gât și disconfortul gurii. Este folosit pentru a anestezia membranele mucoase ale gurii, traheei și uretrei înainte de diferite proceduri endoscopice.

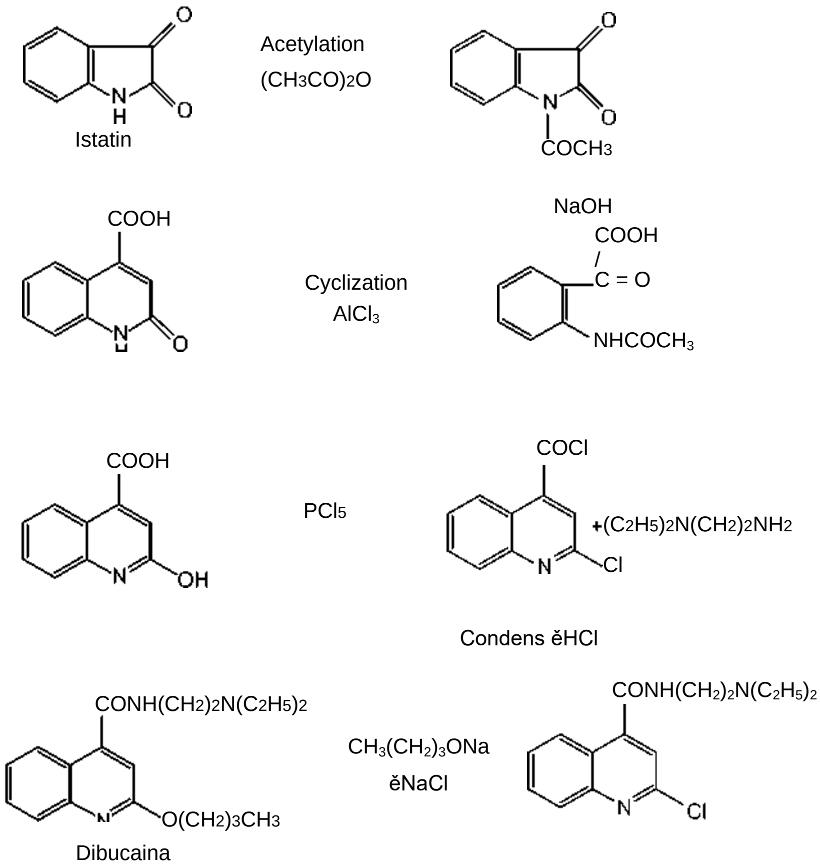
Doză: O soluție de 5% este utilizată pentru a calma durerea asociată cu leziunile orale sau anogenitale.

e. Dibucaina (Nupercaina)



2-Butoxi- *N*- (2-(dietilamino)etil)-4-chinolin carboxamidă

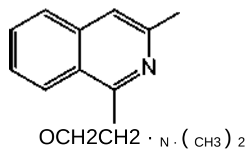
Sinteză



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere albă cu miros ușor caracteristic, oarecum higroscopică și se întunecă la expunerea la lumină. Solubil în apă, alcool, cloroform și în eter. Activitatea sa anestezică este similară cu cea a procainei sau a cocainei atunci când este injectată. Este de câteva ori mai puternic decât procaina atunci când este injectată subcutanat și de cinci ori mai toxic decât cocaina, atunci când este injectată intravenos . Este cel mai puternic anestezic local toxic și cu acțiune prelungită, utilizat ca anestezie de infiltrare, de suprafață și rahianestezie .

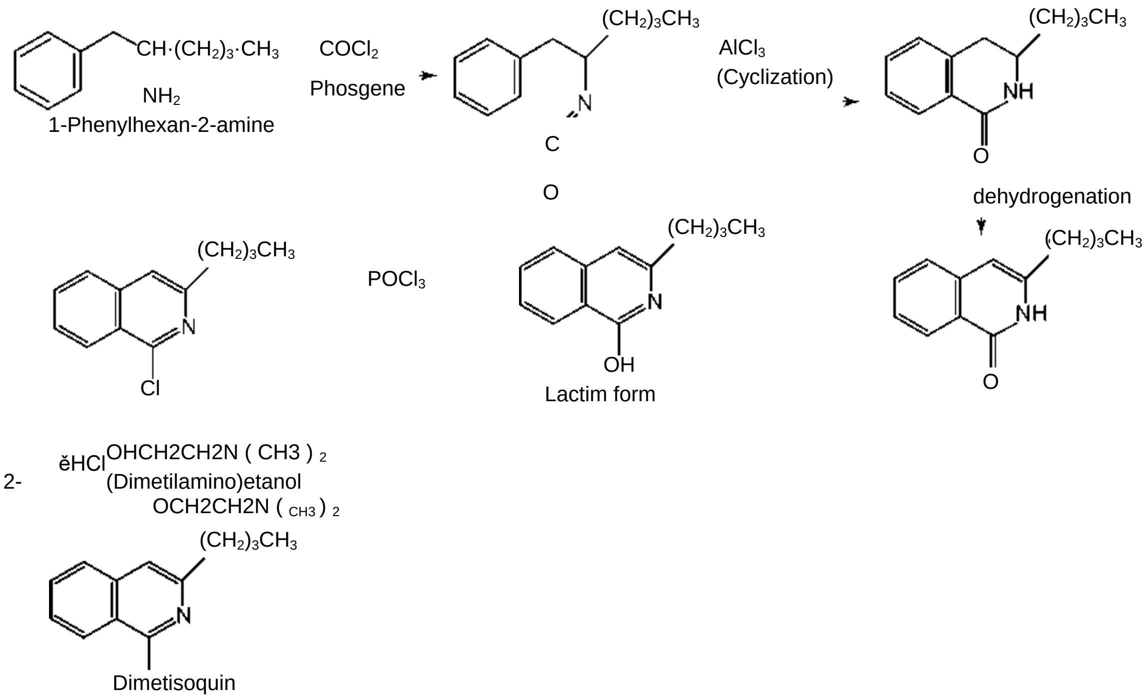
Doză: Subarahnoid, 0,5 până la 2 ml soluție 0,5%; de obicei, 1,5 ml de soluție 0,5%.

f. Dimethisoquin (sinonim: chinizocaină, cota)



3-butil-1-(2-(dimetilamino)etoxi izochinolină

Sinteză



Utilizări: Este un anestezic de suprafață folosit ca unguent sau loțiune pentru ameliorarea iritației, mâncărimii, durerii sau arsurilor.

Doză: local, pe piele sub formă de unguent sau loțiune 0,5% de 2 până la 4 ori/zi.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiți și clasificați anestezicele locale cu exemple adecvate. Subliniați sinteza oricăror două medicamente din clasă diferită.
2. Faceți diferența între anestezicele locale și anestezicele generale. Este necesar să se includă anestezice locale ca adjuvanti în cremele antiseptice utilizate în arsurile severe și abraziunile dureroase ale pielii? Explicați cu exemple tipice.
3. Scrieți sinteza anestezicelor locale având următoarea grupă funcțională.
   (a) Eter (b) Amida (c) Morfolina
4. Subliniați calea sintetică care duce la Procaină folosind materialul de pornire
   (a) 2-Cloretil- *p*-amino benzoat
   (b) Acid 4-aminobenzoic
   (c) Acid 4-nitrobenzoic.
5. Justificați de ce clorhidratul de propoxicaină este mai puternic decât clorhidratul de procaină.
6. Menționați un derivat de tropan utilizat ca agent anestezic de suprafață puternic. Subliniați sinteza acestuia pornind de la aldehida succinică.
7. Scrieți în detaliu despre SAR al derivaților de acid benzoic utilizați ca anestezice locale.
8. Amidele și esterii constituie o categorie importantă de anestezice locale. Menționați exemplele cu structura lor chimică; schițați sinteza oricărui medicament din fiecare categorie.
9. Descrieți sinteza unui analog de chinolină utilizat ca anestezic local pornind de la isatină.
10. Scrieți modul de acțiune și calea metabolică generală a anestezicelor locale.
11. Scrieți pe scurt despre Anilidele utilizate ca anestezice locale.
12. Descrieți sinteza unui analog de izochinolină utilizat ca anestezic local.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică.* Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de

Sănătate. Londra, 2008.

3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. Covino BG. „Anestezice locale”. În *Drugs in Anesthesia* , pp. 261–91. Londra: Edward Arnold Publishers, 1987.
5. Geddes JC. „Structura chimică a anestezicelor locale”. *Br J Anaesth* 34: 1962.
6. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
7. Hewer CL și Lee JA. „Un efect toxic rar al anesteziei locale cu lignocaină”. În *Recent Advances in Anesthesia and Analgesia* (edn a 8-a), p. 121. Londra: Churchill, 1958.
8. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
9. Lofgren N. *Studii despre anestezice locale* . Stockholm: Universitatea din Stockholm, 1948.
10. Lechat P. 'Anestezice locale'. În *Enciclopedia Internațională* de *Farmacologie și Terapeutică I* . Oxford: Pergamon Press, 1971.
11. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
12. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
13. Neal MJ. *Farmacologia medicală dintr-o privire* (edn a 3-a). Londra: Blackwell Scientific Publications, 1997.
14. Rang HP, Dale MM și Ritter JM. *Farmacologie* (edn a IV-a). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
15. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
16. Roth SH și Miller KW. *Mecanismele moleculare și celulare ale anestezicelor* . New York: Plenum Press, 1986.
17. Smith J și Williams H. *Introducere în principiile proiectării medicamentelor* . Bristol: Wright-PSG, 1988.
18. Sneader W. *Descoperirea medicamentelor* : *Evoluția medicamentelor moderne* . Chichester, Marea Britanie: John Wiley, 1985.
19. Speight JM și Holford P. *Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (edn a 4-a). Auckland, Noua Zeelandă: ADIS Press, 1997.
20. Strichartz GR. *Anestezice locale* . Berlin: Springer, 1987.
21. Thomas G. *Chimie medicinală: o introducere* . Chichester, Marea Britanie: John Wiley, 2000.
22. Takman BH și Adams HJ. „Anestezice locale”. În *Medicinal Chemistry* (edn a IV-a), ME Wolff (edn). New York: John Wiley, 1980.
23. Trimer JS și Angnew WS. „Diversitatea moleculară a canalelor de sodiu sensibile la tensiune”. *Ann Rev Physiol* 51: 401–418, 1989.

24. Voet D, Voet JG și Pratt C. *Fundamentals of Biochemistry* . New York: Wiley, 1999.

Capitolul 5

Tranchilizante

INTRODUCERE

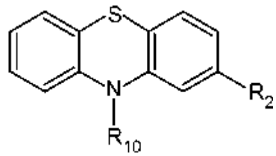
Tranchilizantele sunt utilizate în principal pentru tratamentul simptomelor bolilor mintale. Ele provoacă sedare fără a induce somnul. Ele sunt utilizate în esență în tratamentul simptomatic al psihozei, cum ar fi schizofrenia și psihoza organică. Simptomele schizofreniei pot fi împărțite în două tipuri, pozitive și negative. Simptomele pozitive sunt cele care nu se găsesc în mod normal la indivizii sănătoși, inclusiv halucinații, iluzii și tulburări de gândire. Simptomele negative reprezintă pierderea calităților prezente în mod normal la indivizii sănătoși, inclusiv sărăcirea gândirii, tocirea emoțiilor, deficitul de atenție și lipsa de motivație sau inițiativă. În plus, multe dintre aceste medicamente acționează și ca relaxanți ai mușchilor scheletici, antihipertensive, antiemetice și antiepileptice.

MOD GENERAL DE ACȚIUNE

Toate antipsihoticele, cu excepția cloazapinei, au acțiune puternică de blocare a receptorilor dopaminergici (D_2). Fenotiazinele și tioxantanii blochează, de asemenea, receptorii D1 , D3 și D4 și au o corelație cu proprietățile antipsihotice sau tranchilizante. Blocarea proiecțiilor dopaminergice către zona temporală și prefrontală constituie sistemul limbic, iar în zona mezocorticală este probabil responsabilă de acțiunea antipsihotică. Ca o schimbare adaptativă, la blocarea receptorului D2 , declanșarea neuronilor DA și turnover-ul DA crește inițial. Cu toate acestea, într-o perioadă de timp, aceasta scade și determină o activitate diminuată, în special la nivelul ganglionilor bazali, corespunzător urgenței bolii Parkinson. Clozapina și alte antipsihotice atipice au 5- HT2 și α1 semnificative acțiune de blocare și sunt relativ selective pentru receptorul D4 . Astfel, proprietatea antipsihotică depinde de un profil specific de acțiune al medicamentelor asupra mai multor receptori de neurotransmițători.

CLASIFICARE

1. Derivați de fenotiazină


S
N
R2
R10

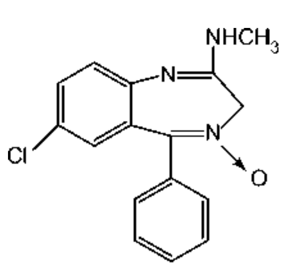
Nume	R 2	R 10	
catenă laterală propil dialchilamino			
Promazine	– H	CH ě (CH2) 3N CH33	
Clorpromazina	– Cl	CH ě (CH2) 3N CH33	
Triflupromazina	– CF_3	CH ě (CH2) 3N CH33	
Lanț lateral de etil piperidil			
Tioridazina	-SCH_3	ě(CH2) 2	N CH_3
Mezoridazina	O ч — SCH_3	ě(CH2) 2	N CH_3
Lanț lateral de propil piperazină			
Proclorperazina	– Cl	ě (CH2) 3N	NěCH 3
Trifluperazina	– CF_3	è (CH2) 3N	El 3
Tioetilperazina	–SCH_2CH_3	è (CH2) 3N	El 3
butaperazina	– (CH2) 3 –CH3	è (CH2) 3N	El 3
Perfenazina	-CUI	è (CH2) 3N	NěCH2CH2OH
Flufenazina	– CF_3	ě (CH2) 3N	NěCH2CH2OH

(*Continuare*)

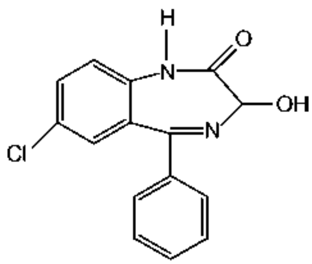
(*Continuare*)

Nume	R_2	R_{10}	
Acetofenazina	O II C CH_3	ĕ (CH2) 3N	NĕCH2CH2OH
Carfenazina	O II C CH CH	ĕ (CH2) 3N	NĕCH2CH2OH

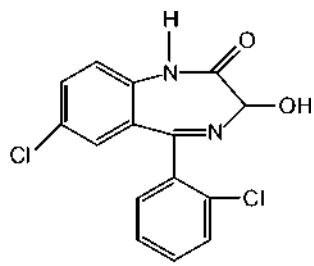
2. Benzodiazepine



Chlordiazepoxide

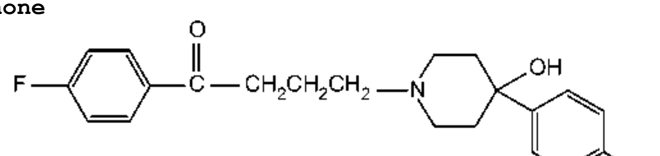


Oxazepam

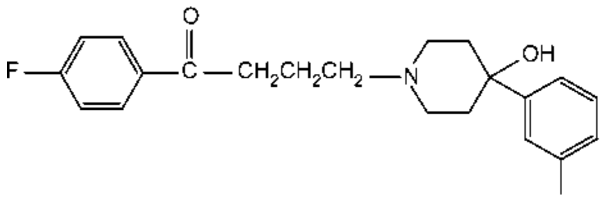


Lorazepam

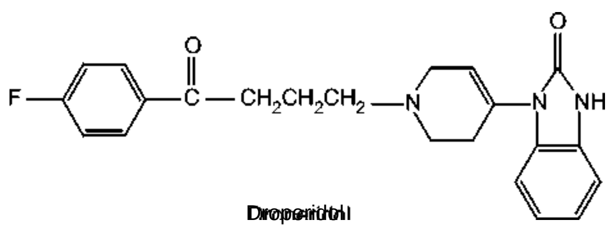
3. Flurobutirofenone



Haloperidol



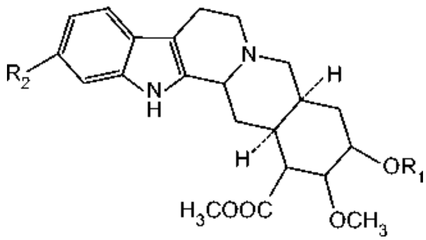
Trifluperidol

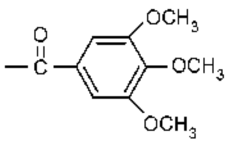
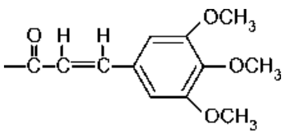
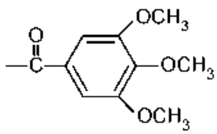


Droperidol

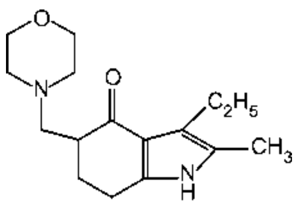
Spiroperidol, Benperidol, Paraperidol

4. Alcaloizi Rauwolfia



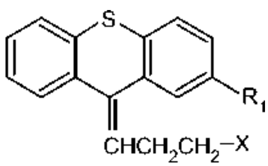
Name	R1	R2
Reserpine		$-OCH_3$
Rescinnamină		-OCH 3
Rezerpidina		– H

5. Dihidroindlone



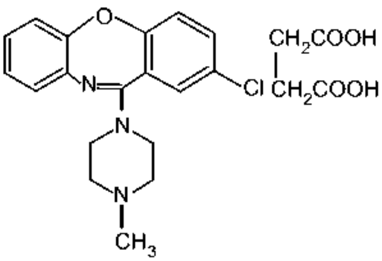
Molindone

6. Tioxantine



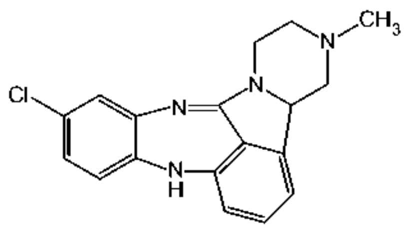
Nume	R1	X
Clorprothixen	–Cl	ĕN CH 3 CH 3
Clopentixol	–Cl	ĕN N CH2CH2OH
Flupentixol	$-CF_3$	ĕN N CH_2CH_2OH
Tiotixen	ĕSO 2 N CH 3 3	ĕN N CH 3

7.



Loxapine succinate

8. Dibenzodiazepine

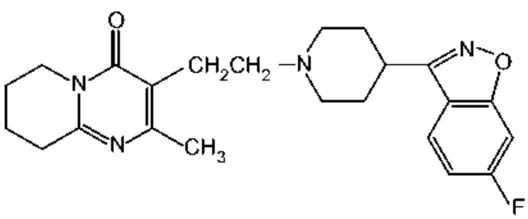


Clozapine

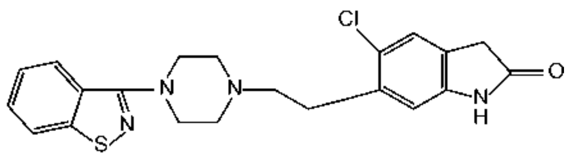
9. Diphenyl butyl piperidines

a. Pimozide
b. Penfluridat

10. Benzisoxazoles and Benzisothiazoles



Risperidone



Ziprasidone

11. Thienbenzodiazepines

a. Olanzapine

12. Propanediol carbamates

13. Miscellaneous

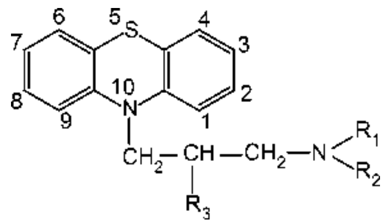
a.Oxyperti
ne

b

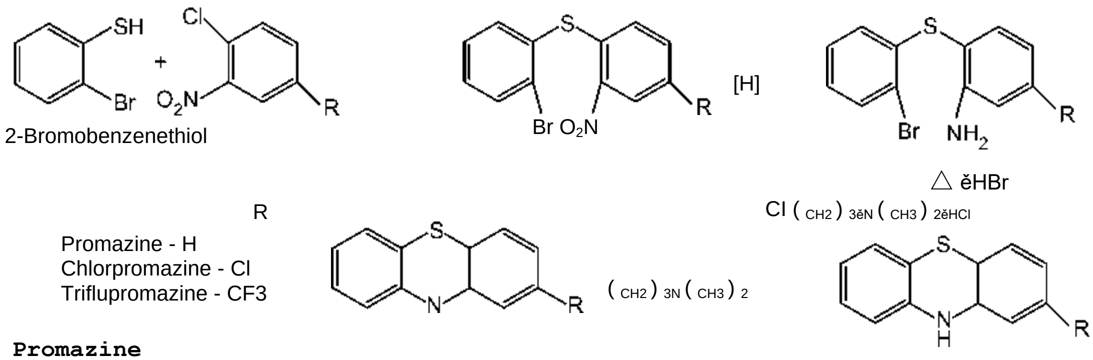
SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

1. Fenotiazine

o. Sinteza generală a derivaților catenei laterale propil dialchilamino



Sinteză



a. Promazine

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, de natură ușor higroscopică. Este bine solubil în apă, alcool și clorură de metilen. Are potență clinică scăzută, toxicitate extrapiramidală medie, efect sedativ ridicat și acțiune hipotensivă ridicată. Este folosit ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și 50 ml de alcool. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: Promazine injectabil BP, Promazine suspensie orală BP, Promazine comprimate BP

Clorpromazină (Cain, Clorpromazină, Megatil)

Metabolism: este demetilat, sulfoxidat, hidroxilat și glucuronidat pentru a produce 7- *o*-glu-ni clorpromazină.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în etanol și bine solubilă în apă. Medicamentul are proprietăți sedative și hipotensive semnificative, reflectând posibil centrale

și activitate de blocare a 1-noradrenergică periferică și , de asemenea, efectuează activitatea anticolinergică periferică, utilizată ca antagonist al receptorului dopaminergic și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,1 M și etanol. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Se descompune la expunerea la aer și lumină, prin urmare, trebuie depozitat în recipiente etanșe bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 75-80 mg pe zi în doze divizate pentru pacienții cu psihiatrie. Ca antiemetic, este de 25-50 mg.

Forme de dozare: Clorpromazină HCI injectabilă IP, Clorpromazină tablete IP, BP, Clorpromazină injectabilă BP, Clorpromazină soluție orală BP

Tiflupromazină

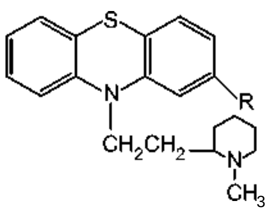
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină de culoare albă până la galben pal, de natură higroscopică, solubilă în alcool și liber solubilă în apă. Are efecte sedative și hipotensive mai scăzute decât chlorpro mazina și o potență mai mare de miligrame ca antipsihotic, utilizat ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba în alcool, la aceasta se adaugă acid clorhidric 0,01 M și se efectuează titrare potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

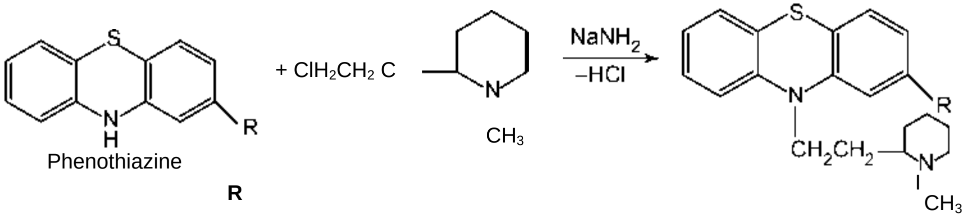
Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: Trifluoperazină HCI injectabilă IP, Trifluoperazină HCI comprimate IP, Trifluoperazină comprimate BP

b. Sinteza generală a derivaților catenei laterale de etil piperidil



Sinteză



	R
Thioridazine	- SCH_3
Mesoridazine	- $SOCH_3$

Utilizări : Este eficient în managementul și manifestările tulburărilor psihotice cu acţiune antiemetică minimă.

Tioridazină (Melozină, Ridazin, Melleril)

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în etanol, liber solubilă în apă și în metanol. Medicamentul exercită o activitate antiemetică minimă și, prin urmare, dă naștere la o stimulare extrapiramidală minimă. Medicamentul are activitate sedativă și hipotensivă în comun cu chlorpro mazine. Este eficient în managementul și manifestările tulburărilor psihotice, utilizat ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă substanţa într-un amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinaţi potenţiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic și ferit de lumină.

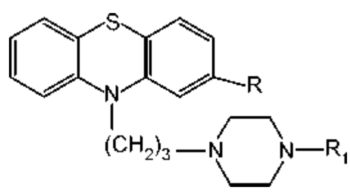
Doză: Pentru schizofrenie: Adult: Iniţial, 50-100 de trei ori/zi și treptat treptat în sus, la cel mult 100 mg/săptămână. Maxim 800 mg pe zi în 2-4 prize divizate. Copil, 2-12 ani: Iniţial, 0,5 mg/kg zilnic în doze divizate, crescute treptat până la obţinerea efectului optim. Maxim: 3 mg/kg pe zi.

Pentru depresie: Adult: Iniţial, 25 mg de trei ori/zi, titrată la 20-200 mg pe zi.

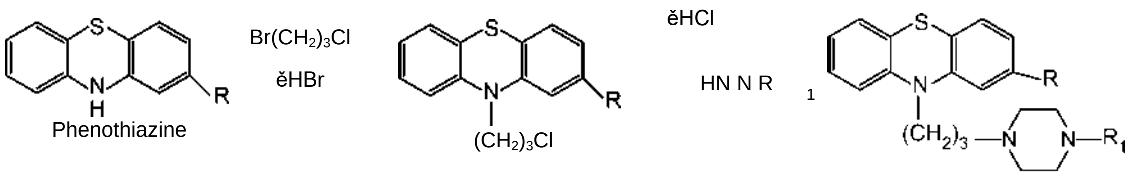
Mezoridazina

Proprietăți și utilizări: Împărtășește multe proprietăți cu tioridazina, dar nu a fost raportată nicio retinopatie pigmentară.

c. Sinteza generală a derivaților catenei laterale de propil piperazină



Sinteză



Nume	R	R_1
Proclorperazina	–Cl	$–CH_3$
Trifluperazina	–CF3	–CH3
Perfenazina	–Cl	–CH2CH2OH
Flufenazina	–CF3	–CH2CH2OH
Acetofenazina	$–COCH_3$	$–CH_2CH_2OH$
Carfenazina	–COC2H2	–CH2CH2OH

b. Perfenezină

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie solubilă în soluții diluate de acid clorhidric, solubilă în alcool, liber solubilă în clorură de metilen și insolubilă în apă. Este folosit ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: comprimate de perfenazină BP

Proclorperazina (Vometil, Stemetil, Emidoxyn)

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau galben pal, bine solubilă în apă și alcool. Este mai puternic la miligrame decât omologul său alchilamino, clorpromazina, din cauza prevalenței mari a simptomelor extrapiramidale (EPS). Este folosit în principal pentru efectul anti-emetic, nu pentru efectul său antipsihotic, folosit ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru prin încălzire pe o baie de apă și se lasă să se răcească la temperatura camerei. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Doză: Pentru greață și vărsături: Adulti: Ca mesilat: 12,5 mg prin IM profund. Dacă este necesar, se poate administra doze suplimentare pe cale orală. Pentru psihoză: Adult: Ca mesilat: 12,5–25 mg prin injecție IM profundă de două ori/zi sau de trei ori/zi.

Forme de dozare: Prochlorperazine maleat tablete IP, Prochlorperazine mesilat

injectabil IP, Prochlorperazine tablete BP, Prochlorperazine comprimate bucale BP

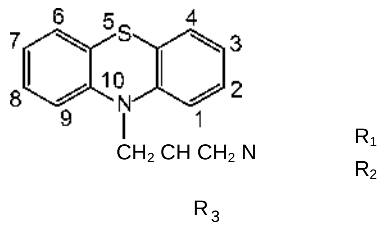
Flufenecin (Anatensol, Decanoat, Fpz, Prolinat)

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în etanol și clorură de metilen, dar liber solubilă în apă, folosită ca antagonist al receptorilor dopaminergici și neuroleptic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid formic anhidru și anhidridă acetică și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină. **Doza:** Doza uzuală este de 1–2 mg pe zi pentru anxietate; până la 15 mg pe zi pentru schizofrenie. **Forma de dozare:** Flufenazină comprimate BP

SAR de fenotiazine



Se presupune că fenotiazinele (neuroleptice) mediază efectul lor farmacologic în principal prin interacțiunea la receptorii de dopamină de tip $_{D2}$. Examinarea structurilor cu raze X ale dopaminei și clorpro mazinei substituite cu clor arată că aceste două structuri pot fi parțial suprapuse. Baza Chlorpro mazine ar putea fi suprapusă pe inelul aromatic al bazei dopaminei cu atomul de sulf aliniat cu *p* -hidroxi al dopaminei. Aceste substanțe sunt constituite chimic dintr-un sistem triciclic lipofil fuzionat liniar având catenă laterală aminoalchil bazică hidrofilă.

Activitatea fenotazinelor este determinată de următoarele:

1. Natura catenei laterale alchil la C-10.
2. Grupa amino a lanțului lateral.
3. Substituenți pe inelul aromatic.

1. Modificarea catenei laterale alchil

- Potența este maximă atunci când există trei atomi de carbon între doi atomi „N” (ciclul și lanțul lateral N).
- Introducerea grupării metil la C-1 scade activitatea antipsihotică și produce activitate asemănătoare imipraminei.
- Dacă C-1 este încorporat în ciclul ciclopropan, se obține o activitate asemănătoare imipraminei.
- Când oxigenul este introdus în C-1 are ca rezultat efect antidepresiv puternic. Exemplu: cloracizină.
- Adăugarea de $-CH_3$ $_{la}$ C-2 sau C-3 are un efect foarte mic asupra activității.
- Punerea poziției 3 a lanțului lateral la poziția 1 a nucleului fenotiazinei scade activitatea neuroleptică.

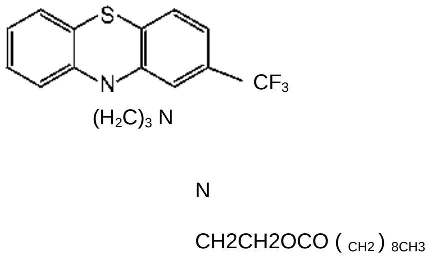
2. Modificarea grupului amino

- 3° azot arată potență maximă și 2° sau 1° azot arată activitate redusă sau abolită. *N*-alchilarea cu mai mult de un carbon scade activitatea.
- Activitatea este scăzută atunci când gruparea dimetilamino este înlocuită cu grupări pirolidinil, morfolinil sau tiomorfolinil. Cu toate acestea,

piperidina sau piperazina sunt mai puternice decât gruparea dimetilamino.

- Derivații de piperidină cu punte păstrează un grad ridicat de activitate, deși sunt voluminoase.
- Introducerea OH, CH_3 , CH_3CH_2OH la C-4 a piperazinei are ca rezultat o activitate crescută.

- Piperazina și fenotiazinele pot fi esterificate cu acizi grași cu lanț lung pentru a produce promedicamente lipofile cu acțiune lungă, absorbite lent. Datorită eliberării lente din depunerea uleiului, se păstrează o activitate semnificativă



Deconoat de flufenazină

- Când substituenţii *N*-4 piperazinei sunt la fel de mari ca fenil, etil sau *p*-amino fenil etil (de exemplu Azaspiran, Clorspiran) sunt activi.

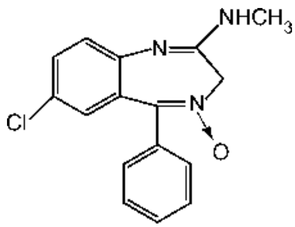
3. Inel fenotiazinic

- Substituția la poziția C-2 este optimă pentru activitatea neuroleptică. În general, potența la diferite poziții crește în următoarea ordine 1 < 4 < 3 < 2. Potența diferitelor grupuri crește în următoarea ordine OH < H< CN < CH_3 < Cl < CF_3.
- Disubstituția (sau) trisubstituția medicamentelor C-2substituite are ca rezultat potența dăunătoare.
- CF_3 este mai puternic decât Cl, dar EPS apare, prin urmare, clorpromazina este mult folosită, mai degrabă decât triflupromazina.
- Atomul de clor electronegativ de la C-2 este responsabil pentru conferirea asimetriei acestei molecule, iar atracţia lanţului lateral aminei către inelul care conţine atomul de clor indică o caracteristică structurală importantă a unor astfel de molecule.
- Oxidarea sulfului în poziţia a 5-a a fenotiazinei antipsihotice scade activitatea.

II. Benzodiazepine

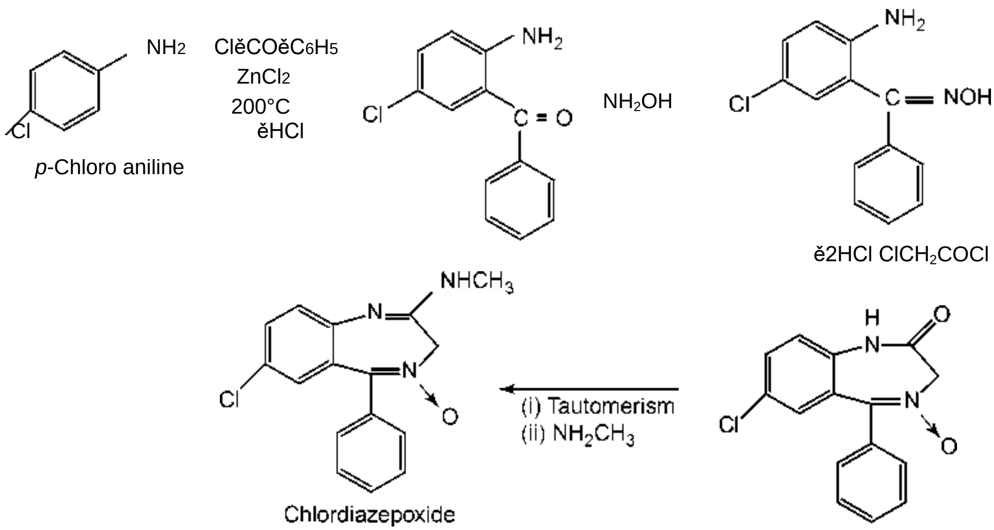
Metabolismul este discutat la „Sedative și hipnotice” în Secţiunea III.

a. Clordiazepoxid (Cebrum, Cloxide, Librium)



7-clor-5-fenil-2-metilamino-1,4-benzodiazepină-4-oxid

Sinteză



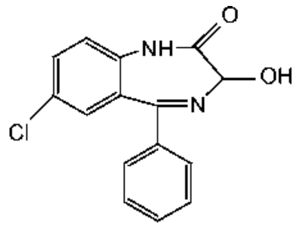
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau ușor galbenă, puțin solubilă în etanol și solubilă în apă. Clordiazepoxidul este, de asemenea, disponibil comercial în produse anxiolitice combinate cu agenți anticolinergici și antidepresivi. Valoarea terapeutică a acestor combinații fixe nu a fost stabilită. Reacţiile adverse includ somnolență, ataxie, confuzie, erupții cutanate, edem, neregularități menstruale, greață și constipație, EPS și scăderea libidoului. La unii pacienti; Au fost raportate ocazional discrazii sanguine (agran ulocitoză), icter și disfuncție hepatică. Folosit pentru ameliorarea anxietății și a tensiunii, a simptomelor de sevraj ale alcoolismului acut și, de asemenea, folosit ca sedativ, precum și ca relaxant muscular.

Test: Se dizolvă proba în apă și se titează cu azotat de argint 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Doza: Pentru anxietate: Adult: 30 mg pe zi in prize divizate, pana la 100 mg pe zi in conditii severe. Pacienți vârstnici și debili: poate fi necesară reducerea dozei. Pentru spasme musculare: Adult: 10–30 mg pe zi, în doze divizate. Pacienți vârstnici și debili: poate fi necesară reducerea dozei.

b. Oxazepam

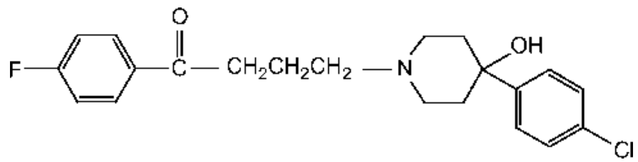


7-clor-3-hidroxi-5-fenil-1,4 benzodiazepin-2-onă

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în „Sedative și hipnotice” din Sec. III.

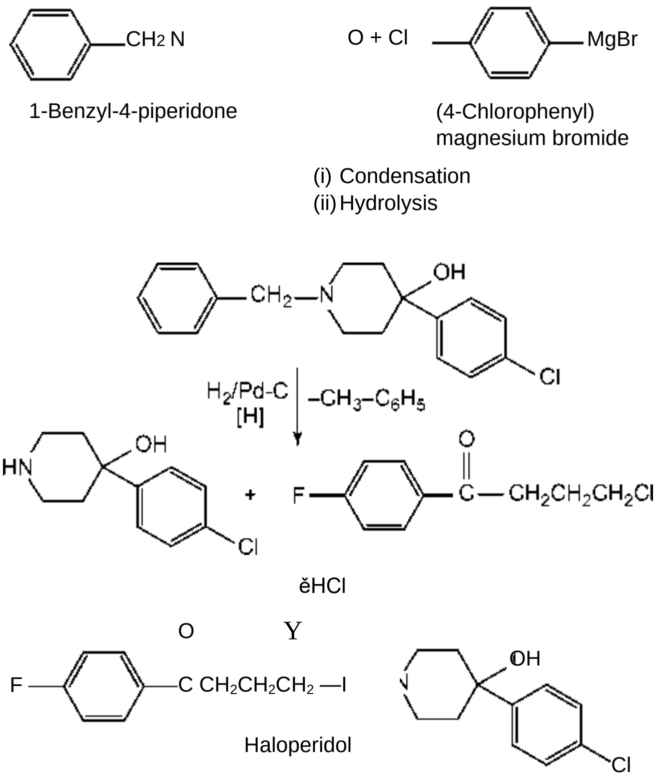
III. Fluorobutirofenone

a. Haloperidol (Halidol, Hexidol, Cizoren)



4-[4-(p-Chlorophenyl)-4-hydroxy piperidinyl]-1-(4-fluorophenyl)- 1-butanone

Sinteză



Haloperidol

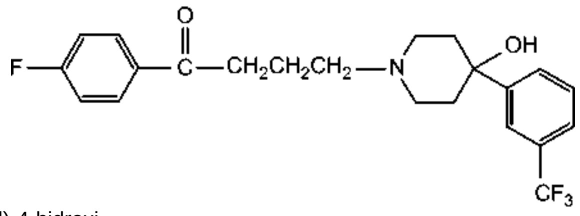
Metabolism: este metabolizat prin *N*-dezalchilare oxidativă. Principalii metaboliți sunt produse oxidative , cum ar fi acidul 4-flurobenzoil propionic și acidul 4-flurofenilaceturic.

CF3

Proprietăți și utilizări: Este util în gestionarea reacțiilor psihotice, ostilității și hiperactivitatii. Este un medicament de elecție pentru sindromul Tourett. Haloperidolul este un neuroleptic eficient și are, de asemenea, proprietăți antiemetice.

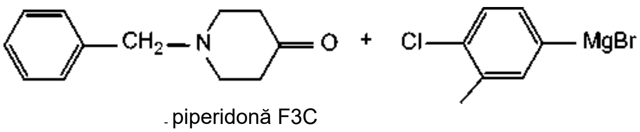
Doză: Pentru neliniște și confuzie: Adult 1–3 mg la fiecare 8 ore. Pentru psihoze: Adult: 0,5-5 mg de doua sau de trei ori/zi, poate creste pana la 100 mg pe zi in cazuri severe sau rezistente. Întreținere obișnuită: 3-10 mg pe zi. Copil: >3 ani: Inițial, 25–50 µg/kg zilnic în două prize divizate, crescute treptat dacă este necesar. Maxim: 10 mg/zi.

b. Trifluperidol

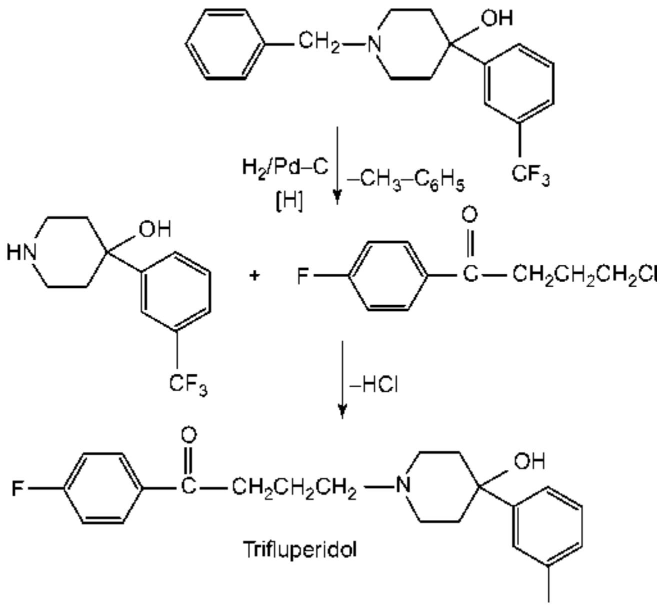


4-[4-(3-Triflurometilfenil)-4-hidroxi-
1-piperidinil]-1-(4-flurofenil)-1-butanonă

Sinteză



1-benzil-4 - piperidonă F3C

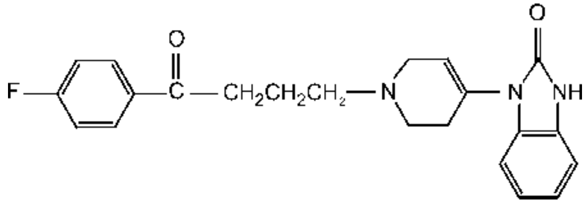


Trifluperidol

CF3

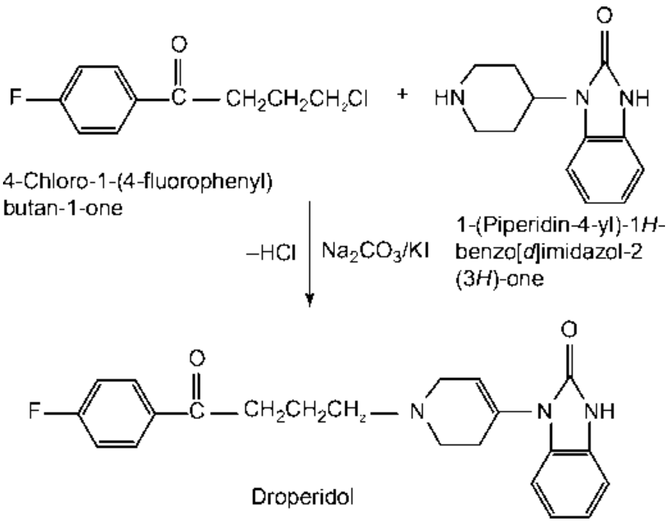
Utilizări: Este utilizat pentru tratamentul schizofreniei și altor psihoze, manie și managementul adjuvant pe termen scurt al agitației și excitației psihomotorii.

c. Droperidol



1-(1-(3-(p-Fluorobenzoil)propil)-1,2,3,6 tetrahidro-4-piridil)-2-benzimidazolinonă

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool, liber solubilă în dimetilformamidă și în clorură de metilen. Medicamentul prezintă potență terapeutică relativ scăzută, toxicitate extrapiramidală medie, efect sedativ ridicat și, mai ales, acțiune hipotensivă ridicată. Este frecvent utilizat în combinație cu agenții nacrotici preanestezic. Este un neuroleptic folosit ca adjuvant al anesteziei pentru a produce sedare și a reduce incidența greaței și a vărsăturilor. De asemenea ,utilizat ca agonist al receptorilor adrenergici $\beta 1$ agonist al receptorilor adrenergici.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 1 volum de acid acetic anhidru și 7 volume de metil etil cetonă. Se titează cu acid percloric 0,1 M, folosind soluție

de naftol benzen, iar punctul final este schimbarea culorii de la galben-portocaliu la verde.

CF_3

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: Droperidol injectabil BP, Droperidol tablete BP

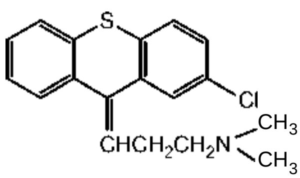
SAR a butirofenonelor

ArX $(CH_2)_n$ N Ar_1 Y

- Activitatea antipsihotică este observată atunci când grupa Ar este un sistem aromatic în care substituenții fluor aflați în poziție para îmbunătățesc activitatea.
- Când X = carbonil (C = O) se observă o activitate optimă, deși alte grupări C(H)OH, C(H) arii (pimozidă) oferă și o activitate bună.
- Când *n* = 3 activitatea este optimă, lanțurile mai lungi sau mai scurte scad activitatea.
- Azotul amino alifatic este necesar și cea mai mare activitate este observată atunci când este încorporat într-o formă ciclică
- Ar_1 grup ar trebui să fie un aromatic și este necesar; ar trebui să fie atașat direct la a patra poziție sau ocazional separat de ea de un atom intermediar.
- Grupul Y poate varia și poate ajuta activitatea.
- SAR-urile empirice ar putea fi construite pentru a sugera că fragmentul 4-aril piperidino este super-imposabil asupra fragmentului 2-fenil etil amino al dopaminei și, în consecință, ar putea promova afinitatea pentru receptorii D_2 și D3 .
- *N -alchil* lung ar putea ajuta la promovarea afinității receptorului și la producerea activității de antagonism a receptorului (sau) agonism invers.

IV. Tioxantine

o. Clorprothixen



3-(2-Clor-tioxanten-9-ilidin)-N,N'-dimetil-1-propenamină

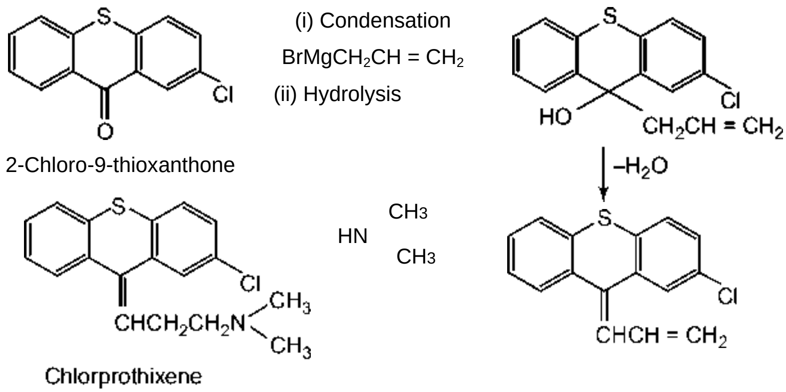
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în clorură de metilen și solubilă în apă și alcool. Este utilizat în tratamentul schizofreniei acute și cronice, psihotice și a altor afecțiuni în care predomină anxietatea, agitația și tensiunea.

Metabolism: Tioxantinele sunt strâns legate de fenotiazine în efectele lor farmacologice și pare să existe cel puțin o diferență majoră în metabolism,

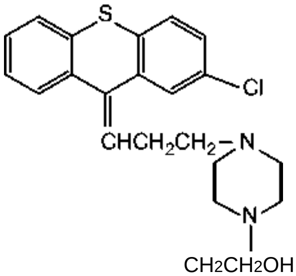
majoritatea tioxantinei nu formează derivați hidroxilați inel.

Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Sinteză

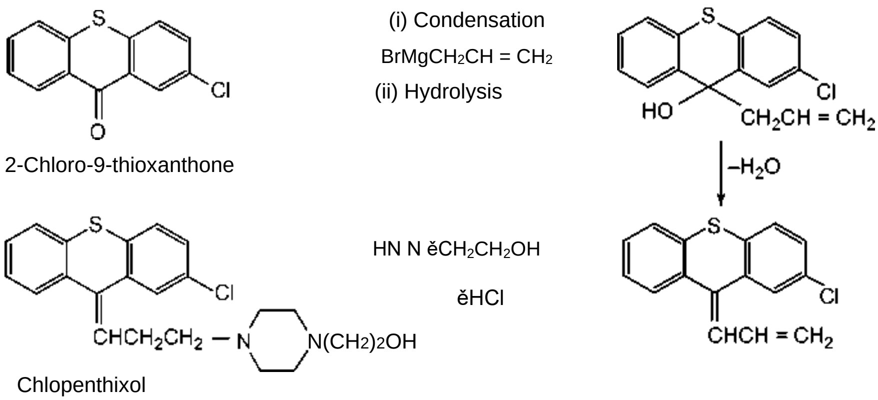


Storage: It should be stored in well-closed airtight container and protected from light. **b. Clopenthixol**



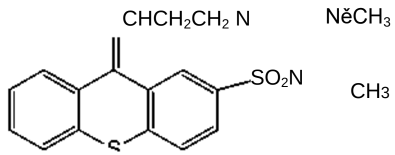
4-[3-(2-Chloro-thioxanthen-9-yliden) propenyl)-1-piperazin ethanol

Synthesis

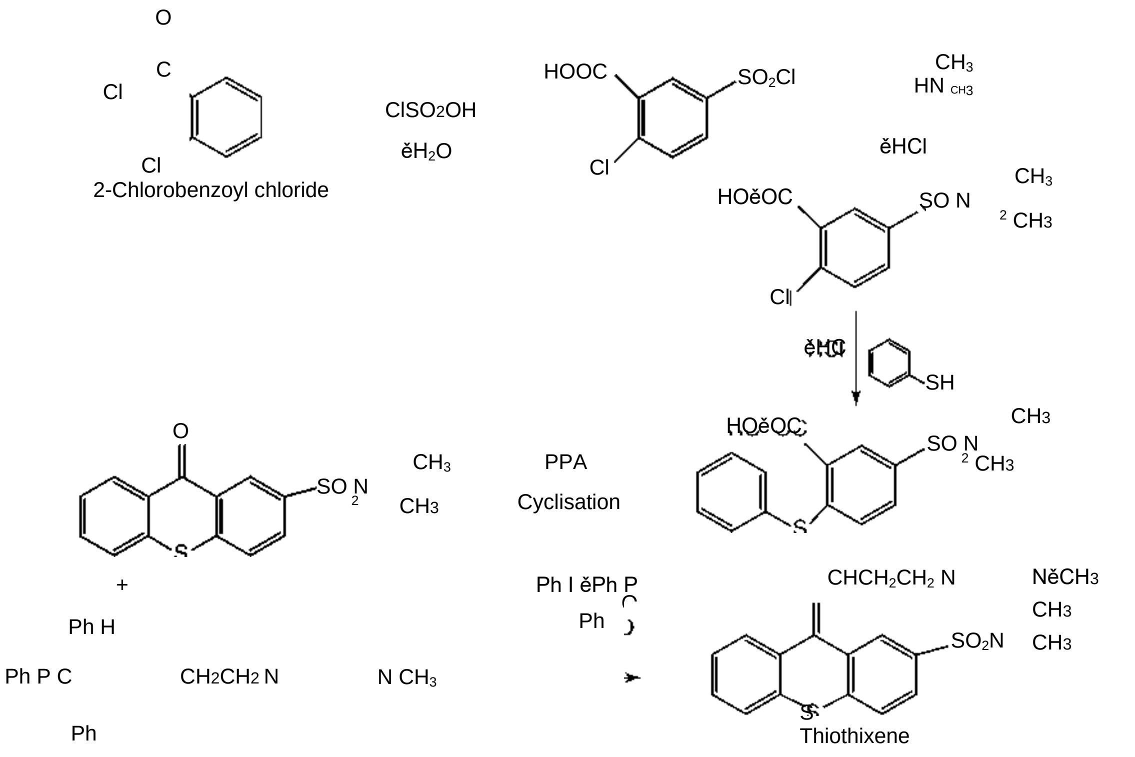


Uses: It is used in the treatment of schizophrenia and other psychotic states.

c. Thiothixene



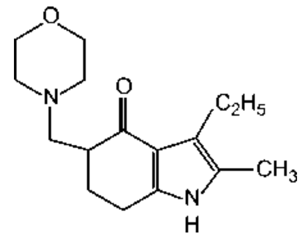
Synthesis



Proprietăți și utilizări: Pulbere cristalină albă sau aproape albă, cu miros ușor și afectată de lumină, solubilă în apă, alcool anhidru sau cloroform, practic insolubilă în benzen, acetonă sau eter. Substituentul din poziţia a doua produce izomeri Z şi E. Izomerii Z sunt izomerii antipsihotici mai activi. A fost introdus ca agent antipsihotic util în gestionarea schizofreniei și a altor stări psihotice. De asemenea, este util în gestionarea simptomelor secundare ale schizofreniei, cum ar fi halucinațiile, tensiunea și suspiciunea. De asemenea, prezintă proprietăți antidepresive.

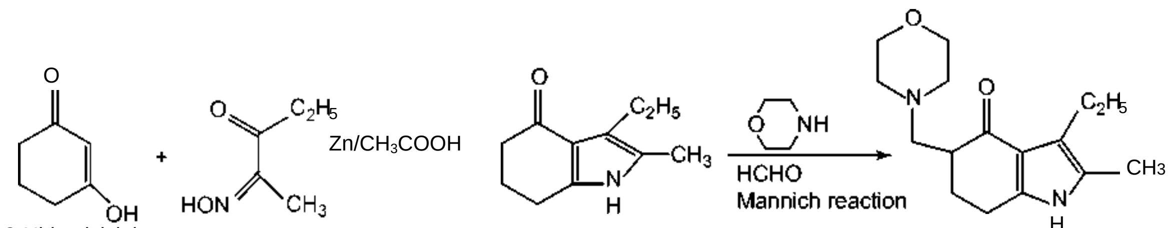
V. Indolone dihidro

o. Molindone (Liclone, Moban)



3-etil-2-metil-5-(morfolinometil)-6,7-dihidro-indol-4-onă

Sinteză



3-Hidroxiciclohex
-2-enona

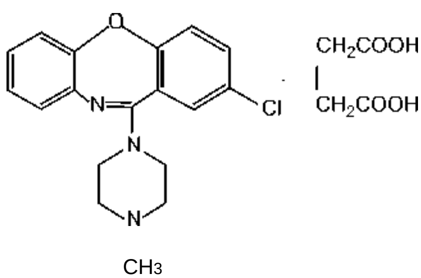
Molindone

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe, liber solubile în apă sau alcool, este un antipsihotic puternic precum trifluoperazina și toate efectele secundare seamănă cu cele ale fenotiazinelor. Este utilizat în tratamentul schizofreniei și al altor psihoze.

Doza: Doza uzuală este de 15-25 mg/zi.

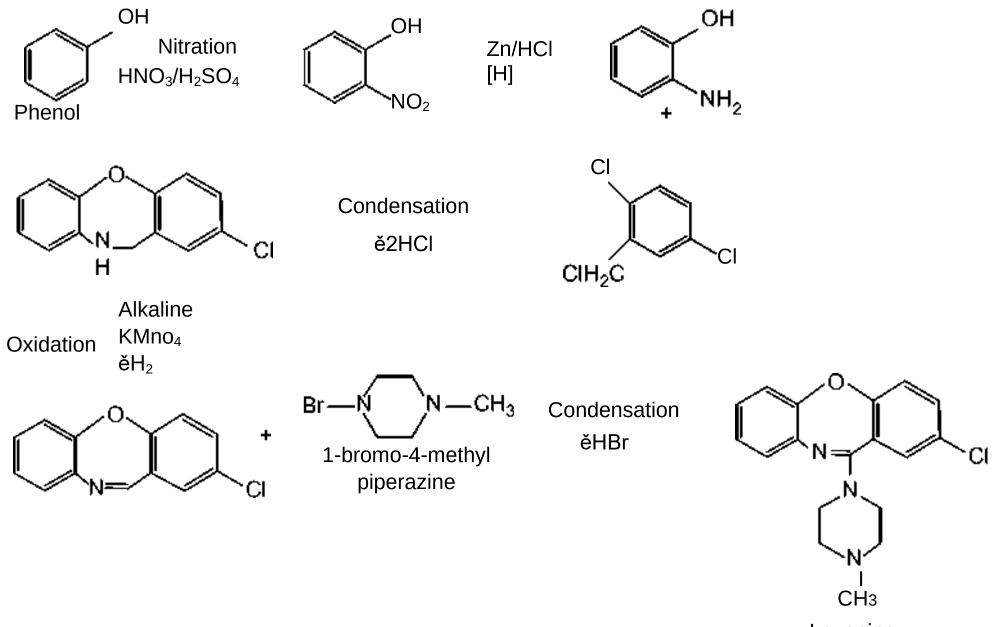
VI. Dibenzoxazepinone

o. succinat de loxapină (Loxapac)



succinat de 2-clor-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz(1,4)oxazepină

Synthesis

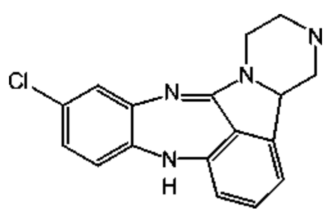


Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă până la aproape albă, ușor solubilă în apă sau alcool . Poate da naștere unei posibile activități anticolinergice și antiadrenergice. Trebuie utilizat cu mare prudență la astfel de pacienți care au antecedente de glaucom sau probleme de retenție urinară. A rezultat din extinderea inelului central cu șase membri al fenotiazinei, urmată de înlocuirea izosterică a unuia sau mai multor atomi cu oxigen. Datorită inelului său central cu șapte membri, conformația loxapinei este mai răsucită decât cea a inelelor fenotiazinice. Este utilizat pentru controlul simptomatic al schizofreniei.

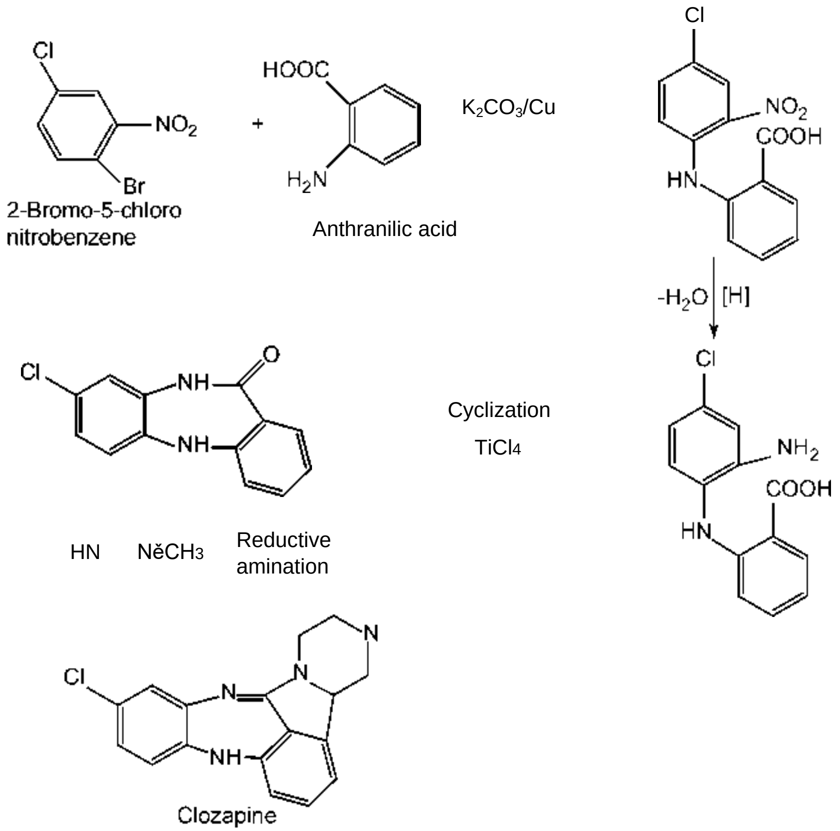
Doza: Doza uzuală este de 20-250 mg/zi.

VII. Dibenzodiazepine

o. Clozapină (Lozapin, Sizopin, Clopaz)



Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galbenă, se dizolvă în acid acetic diluat, insolubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen și solubilă în alcool. Are mai multă afinitate pentru D_1 și mai puțin pentru receptorii dopaminergici D_2. Poate avea profilul său unic datorită blocării receptorilor D1 și activității muscarinice M_1. Are agranulocitoză cu potențial letal ridicat. Alte reacții adverse includ somnolență, amețeli și convulsii legate de doză. Este eficient la persoanele care suferă de dezorganizare. De exemplu, asocieri libere, afect inadecvat, incoerență și reducerea proceselor de gândire rațională.

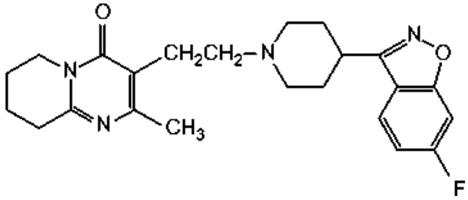
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doza: Pentru schizofrenie: Adult: 12,5 mg de 1–2 ori în ziua 1, urmată de 25 mg de 1–2 ori în ziua 2, crescută treptat în trepte de 25–50 mg până la o doză zilnică de 300 mg în 14–21 de zile. Creșterile ulterioare de 50-100 mg pot fi făcute de 1-2 ori pe săptămână. Doza uzuală este de 200-450 mg/zi. Maxim: 900 mg/zi. Vârstnici: Inițial, 12,5 mg în ziua 1 a crescut ulterior cu 25 mg. Pentru psihoză în parkinsonism: Adult: Inițial, 12,5 mg o dată pe zi noaptea, crescute în trepte

de 12,5 mg de până la două ori pe săptămână, nu >50 mg/zi la sfârșitul celei de-a doua săptămâni. Doza uzuală: 25-37,5 mg pe zi. Maxim 100 mg pe zi.

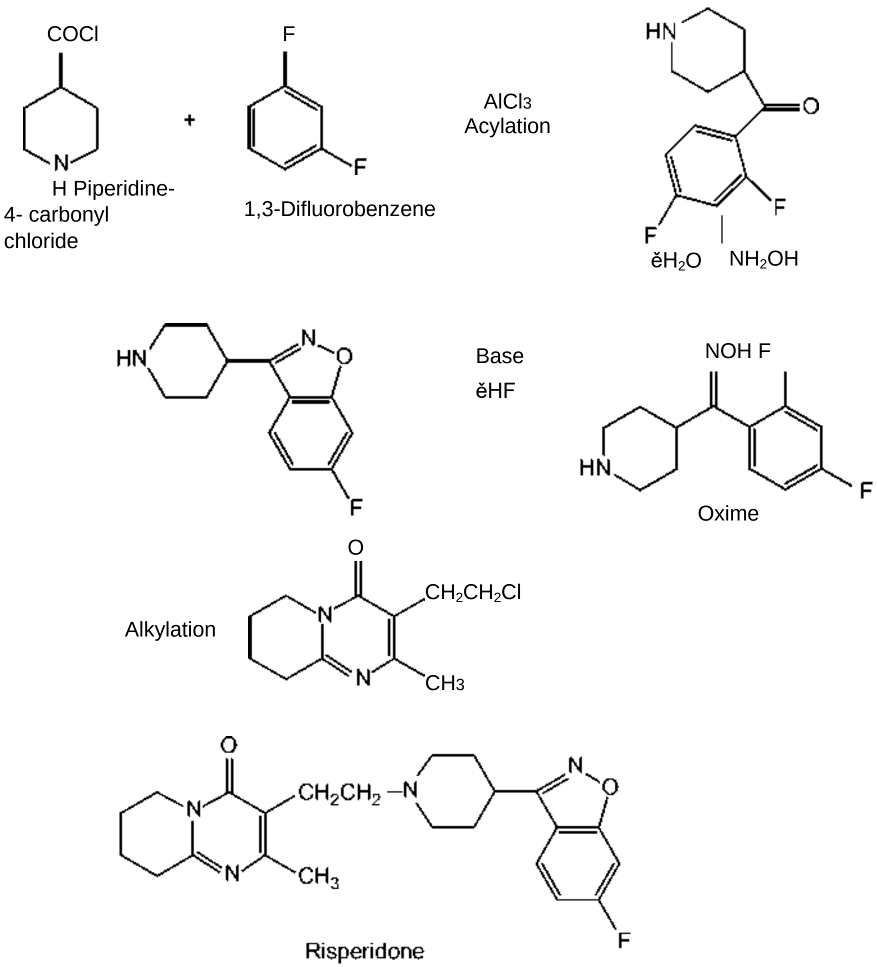
VIII. Benzizoxazoli

o. Risperidonă (Respidon, Sizodon, Rispid)



3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-banzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-one

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, se dizolvă în soluții acide diluate, insolubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen, puțin solubilă în etanol. Este un antipsihotic și neuroleptic tipic. Efectele sale adverse includ congestie nazală, hipotensiune ortostastică, insomnie și posibil EPS. Provoacă mai mult EPS decât alți agenți atipici. Poate provoca creșterea în greutate și o tendință crescută de intoleranță la glucoză. Risperidona are caracteristici structurale ale moleculelor hibride dintre butirofenonă și trazodonă. Este un antipsihotic tipic, eficient împotriva simptomelor negative ale schizofreniei.

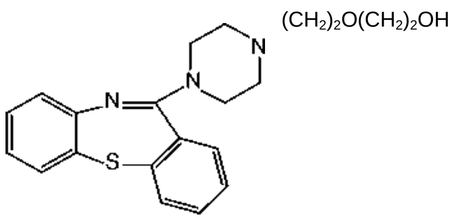
Test: Se dizolvă proba în 70 ml dintr-un amestec de 1 volum de acid acetic anhidru și 7 volume de metil etil cetonă și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

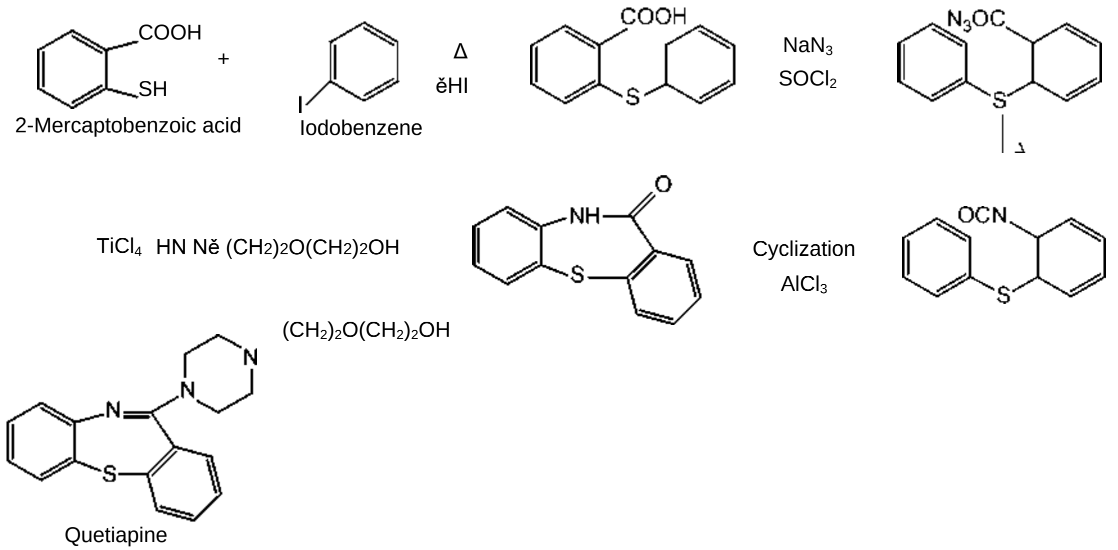
Doza: Pentru Schizofrenă: Adult: Inițial, 2 mg pe zi, poate crește la 4 mg pe zi în a doua zi, ajustată în continuare în creșteri sau scăderi de 1-2 mg pe zi, la intervale săptămânale. Dozele pot fi administrate în 1-2 prize. Întreținere: 4-6 mg pe zi. Maxim: 16 mg/zi. Pentru vârstnici: Inițial, 0,5 mg de două ori pe zi au crescut treptat în trepte de 0,5 mg de două ori pe zi. Întreținere: 1-2 mg de două ori pe zi.

IX. Diverse

Quetiapină (Placidin, Q-Pin, Pincalm)



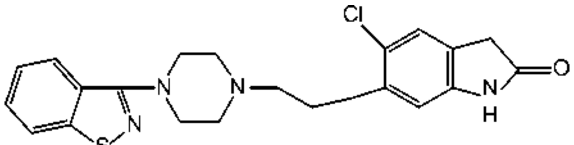
Sinteză


COOH
SH
+
I
Δ
ěHI
2-Mercaptobenzoic acid
Iodobenzene
COOH
S
NaN3
SOCl2
N3OC
S
O
NH
S
Cyclization
AlCl3
OCN
S
TiCl4 HN Ně (CH2)2O(CH2)2OH
(CH2)2O(CH2)2OH
N
N
N
S
Quetiapine

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe. Quetiapina este utilizată pe cale orală pentru a trata tulburările psihotice și simptomele, cum ar fi halucinațiile, iluziile și ostilitatea.

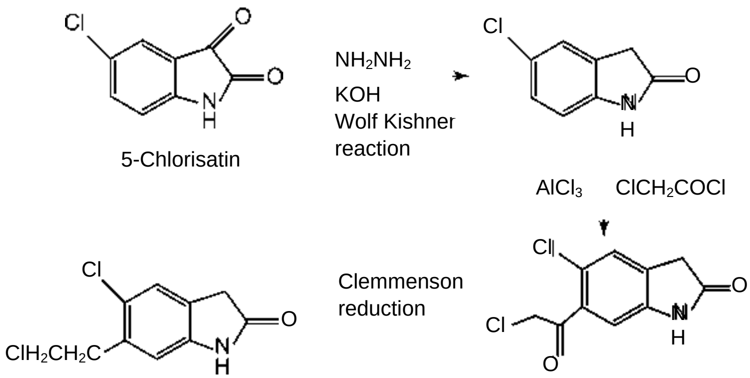
Doza: Pentru schizofrenie: Adult: Inițial, 25 mg de două ori pe zi în ziua 1 a crescut la 50 mg de două ori pe zi în ziua 2, 100 mg de două ori pe zi în ziua 3 și 150 mg de două ori pe zi în ziua 4. Intervalul de doză uzual: 300-450 mg pe zi. Maxim: 750 mg/zi, Pentru vârstnici: Inițial, 25 mg pe zi, crescute în trepte de 25-50 mg pe zi, în funcție de răspuns.

X. Ziprasidonă (Azona, Zipsydon)

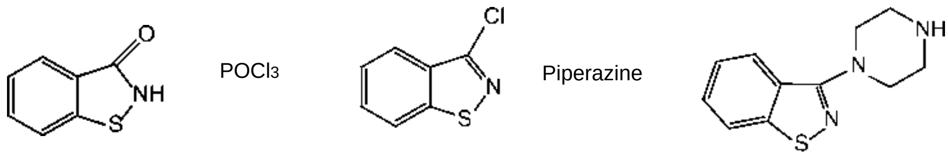


Ziprasidone

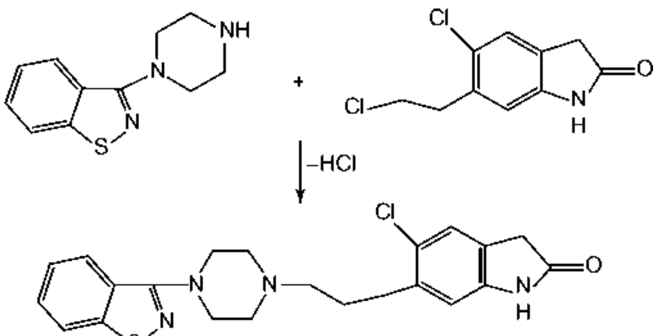
Synthes is



Pasul-II


O
NH
S
POCl3
Cl
N
S
Piperazine
NH
N
N
S

Condensarea produsului din *Etapa II* și *Etapa I*

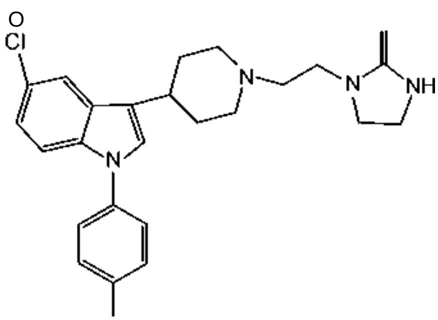


Ziprasidone

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pudră de culoare albă până la roz slab, semihidrat. Un antipsihotic atipic, acest agent trebuie administrat cu alimente de două ori pe zi pentru un efect maxim. Reacţiile adverse includ somnolență și prelungirea minoră a intervalului QT c. În prezent, acesta este singurul antipsihotic atipic disponibil într-o formulare parenterală (IM).

Doză: Pentru schizofrenie: Adult: Sub formă de clorhidrat: ≥ 18 ani: Inițial 20 mg de două ori pe zi, crește dacă este necesar la intervale de cel puțin două zile, până la 80 mg de două ori pe zi. Întreținere: 20 mg de două ori pe zi. Vârstnici: Doză inițială mai mică cu titrare lentă și monitorizare atentă.

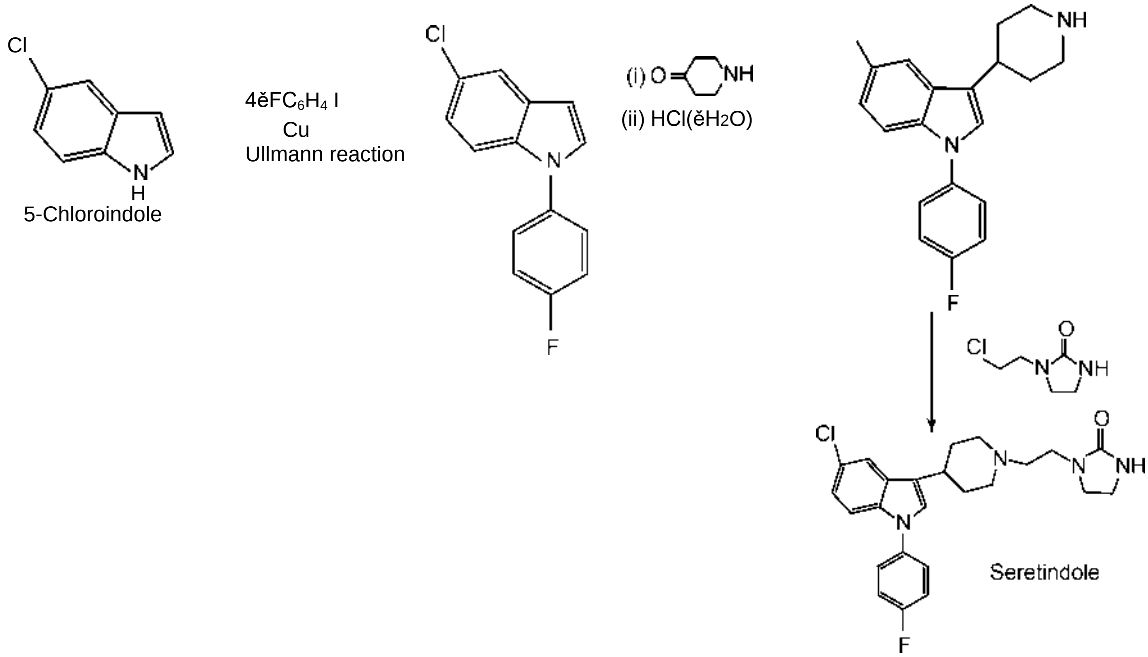
c. Seretindol



F

1-(2-(4-(5-Clor-1-(4-fluorfenil)-1 H-indol-3-il)piperidin-1-il)etil)imidazolidin-2-onă

Sinteză



ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Ce sunt tranchilizante? Scrieți modul de acțiune și sinteza oricărui derivat de benzodiazepină.
2. Scrieți o notă despre flurobutirofenonele utilizate ca tranchilizante.
3. Clasificați fenotiazinele utilizate ca tranchilizante, pe baza substituenților lor. Scrieți modul de acțiune, sinteza și utilizările butaperazinei.
4. Numiți câteva tioxantine folosite ca tranchilizante și scrieți sinteza și utilizările clorprotixenului.
5. Scrieți sinteza și profilul medicamentului clorpromazinei și clordiazepoxidului.
6. Scrieți SAR al fenotiazinelor utilizate ca tranchilizante.

7. Scrieți sinteza și utilizările Droperidol și Clozapine.

Capitolul 6

Antidepresive

INTRODUCERE

Antidepresivele sunt medicamente care îmbunătățesc starea de vigilență și pot duce la o creștere a comportamentului. Sunt utilizate pentru ameliorarea simptomelor tulburării depresive moderate și severe.

Depresia se caracterizează prin sentimente de tristețe sau îngrijorare intensă, agitație, autodepresie, schimbări fizice, cum ar fi insomnia, anorexia, pierderea entuziasmului și încetinirea mentală. Depresia majoră este una dintre cele mai frecvente tulburări psihotice. În orice moment, aproximativ 5%-6% din populație este deprimată și se estimează că 10% dintre oameni pot deveni depresii în timpul vieții. Depresia este o tulburare eterogenă care a fost caracterizată și clasificată într-o varietate de tipuri.

1. Depresor reactiv sau secundar (apare ca răspuns la boală și este cel mai frecvent).
2. Depresia endogenă (o tulburare biochimică determinată genetic).
3. Depresie asociată cu efect bipolar (depresie maniacală).

Depresia endogenă apare din cauza concentrației scăzute a diferitelor amine biogene și a altor modulatori ai transmiterii nervoase la nivel neuronal. Antidepresivele sunt luate de obicei timp de cel puțin 4-6 luni.

Utilizări

Utilizările terapeutice ale antidepresivelor sunt următoarele:

- Boală depresivă moderată până la severă.
- Anxietate severă și atacuri de panică.
- Tulburări obsesiv compulsive.
- Durere cronică.
- Tulburare de alimentație.
- Tulburare de stres posttraumatic.

Antidepresivele cresc disponibilitatea catecolaminelor la locurile receptorilor adecvate ale creierului. Majoritatea antidepresivelor exercită acțiuni importante

asupra metabolismului neurotransmițătorilor monoaminei și a receptorilor acestora, în special norepinefrina (NE) și serotonina. Activitatea și acțiunile lor terapeutice, împreună cu dovezi puternice din predispoziția genetică, au condus la speculația că baza biologică a tulburărilor majore de dispoziție poate include funcția anormală a tulburărilor de neurotransmisie a monoaminelor, inclusiv - agorafobia de panică, fobiile sociale și alte fobii, anxietatea generalizată și tulburările obsesiv compulsive care par să

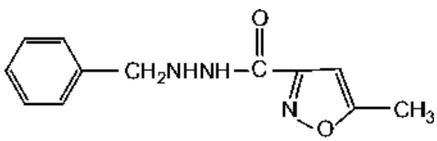
să răspundă la inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei. Mania și asocierea lor cu tulburările bipolare sunt mai puțin frecvente decât depresia majoră. Mania și forma sa mai ușoară este tratată cu antipsihotice, anticonvulsivante sau săruri de litiu, uneori suplimentate cu un sedativ puternic pe termen scurt și săruri de litiu sau orice anticonvulsivante cu proprietăți de stabilizare a dispoziției. Imipramina, amitriptalina și derivații lor de *N*-de-metil sunt utilizați pe scară largă pentru depresia majoră. Capacitatea inhibitorilor de monoaminoxidază (MAO) a fost observată în 1950 și sunt, de asemenea, utilizați în terapia pentru depresiile majore, dar are limitări din cauza toxicității. În prezent, sunt utilizați inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, cum ar fi Fluoxetina, Fluoxamina, Paraxetina, Sertalina și Venlafaxina.

CLASIFICARE

Aceste medicamente variază semnificativ în proprietățile lor chimice și farmacologice. O modalitate convenabilă este de a combina ambele aspecte și de a clasifica în consecință.

I. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

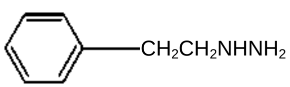
o. izocarboxazidă



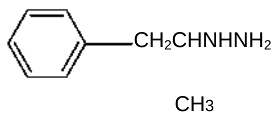
b. Iproniazid



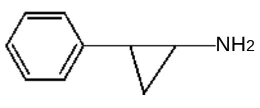
c. Phenelzine



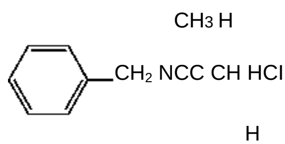
d. Feniprazina



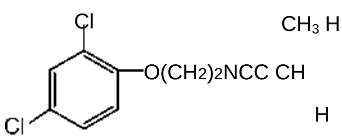
e. Tranylcypromine



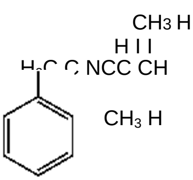
f. Pargyline HCl



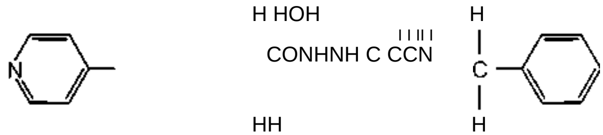
g. Clorgyline



h. Deprenyl



i. Nialamide

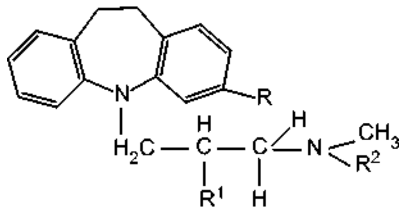


Harmine, Harmaline

α -metil triptamina, α -etil triptamina

II. Antidepresive triciclice (TCA)

1. Derivați imino dibenzil

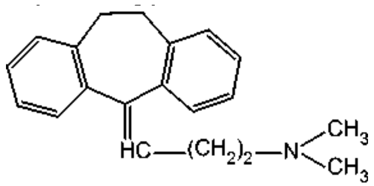


S. Nu.	Droguri	R	R^1	R^2
1.	Imipramină	– H	– H	$-CH_3$
2.	Desipramină	– H	– H	– H
3.	Trimipramină	– H	$-CH_3$	$-CH_3$
4.	Clorimipramină	– Cl	– H	$-CH_3$

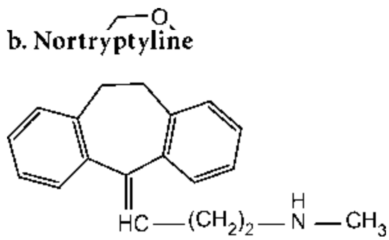
3. derivați de dibenzoxepină

o. Doxepin

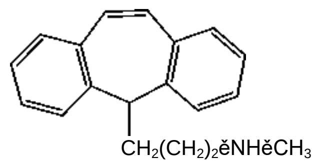
a.



b. Nortryptyline

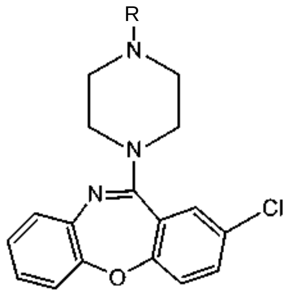


c.



2Derivați de dibenzocicloheptan

4. derivați de dibenzoxazepină

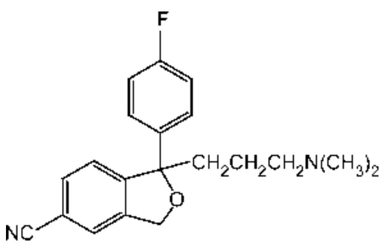


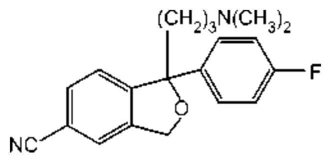
a. Amoxapine R = H
b. Loxapine R–CH_3

III. Antidepresive de a doua generație

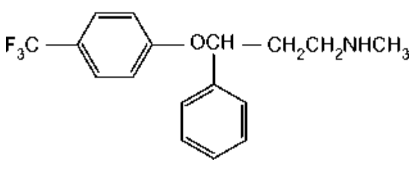
a. Biciclice: viloxamină, zimeldină
b. Triciclice: Dibenzepină, Amoxapină, Imprindol
c. Tetraciclice: Mamprotilina, Mianserin

IV. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) **a. Citalopram(±) Izomer** **b. Escitalopram (+) Isomer**

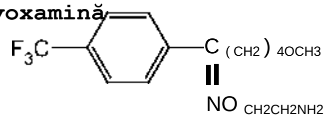




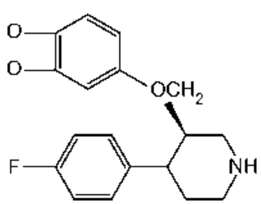
c. Fluoxetina



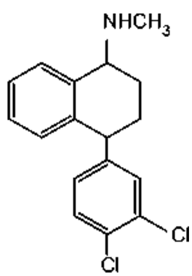
d. Fluvoxamină



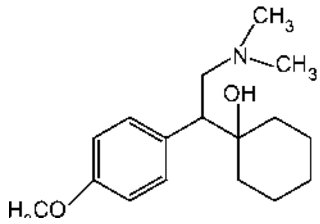
e. paroxetină



f. Sertralină



V. Inhibitori selectivi ai recaptării NE a. Venlafaxină



b. Nisoxetin
c. roboxetină

VI. Benzodiazepine
o. Alprazolam

VII. Terapie electroconvulsivă
VIII. Diverse

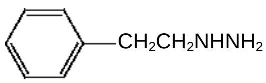
i. Agonişti ai receptorilor ß-adreno salbutamol, clenbutral
ii. Hormonul de eliberare a tirotropinei (TSH)
iii. Altele: trazadonă, nomifenzină, bupropionă, fluvoxamină

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

Mod de acțiune: MAO este o familie de enzime situate în membrana exterioară a mitocondriilor. Inhibitorii MAO blochează metabolismul intracelular al aminelor biogene, acestea duc la creșterea concentrației de amine la nivelul terminalelor nervoase, în timp ce antidepresivele triciclice și altele inhibă recaptarea NE și serotoninei de către terminalele nervoase, aceasta facilitează la rândul său neurotransmiterea adrenergică și produce o acțiune antidepresivă.

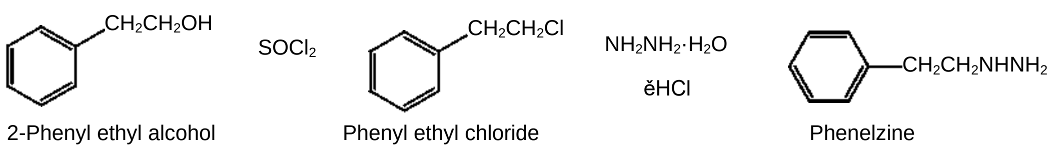
a. Fenelzină (Catron)



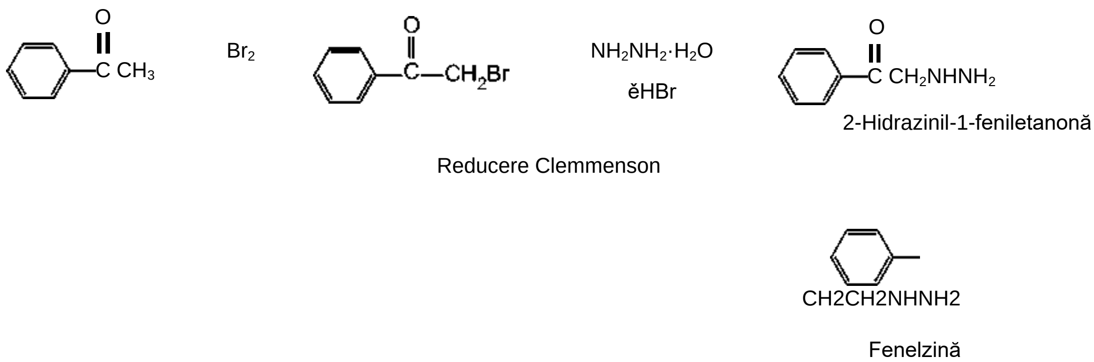
2-fenil etil hidrazină

Sinteză

Calea I. Din: alcool 2-fenilic etilic



Route II. From: Acetophenone

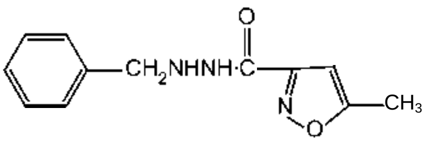


Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau trombocite sidefate, insolubilă în etanol și eter, dar liber solubilă în apă. Este un IMAO cu efecte sedative și antimuscarnice scăzute, determinând creșterea în greutate. Este folosit în primul rând în tratamentul depresiei și al anumitor stări de anxietate fobică eficientă la pacienții nevrotici sau depresivi tipici.

Test: Se dizolvă substanța în apă, se adaugă carbonat acid de sodiu și 0,05 M iod VS, se închide balonul și se lasă să stea timp de 90 de minute. La aceasta se adaugă 20 ml de acid clorhidric 2 M și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0,1 M, folosind ca indicator mucilagiul de amidon.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 15-30 mg/zi, oral de 3 ori pe zi.

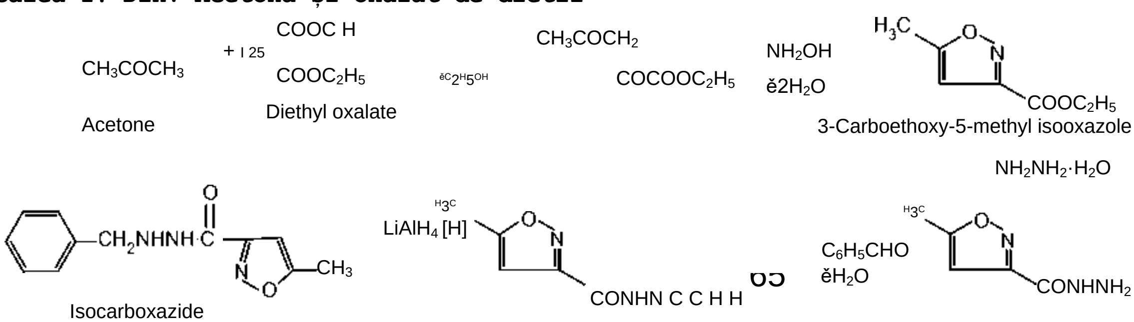


Forme de dozare: comprimate de fenelzină BP

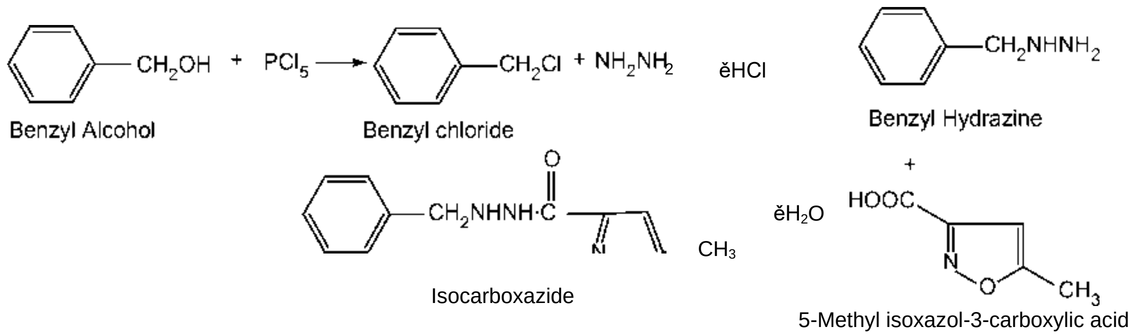
b. izocarboxazidă

Sinteză

Calea I. Din: Acetonă și oxalat de dietil

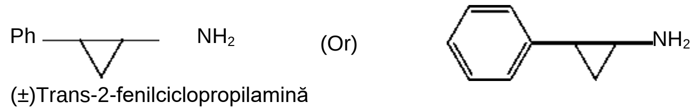


Route II. From: Benzyl

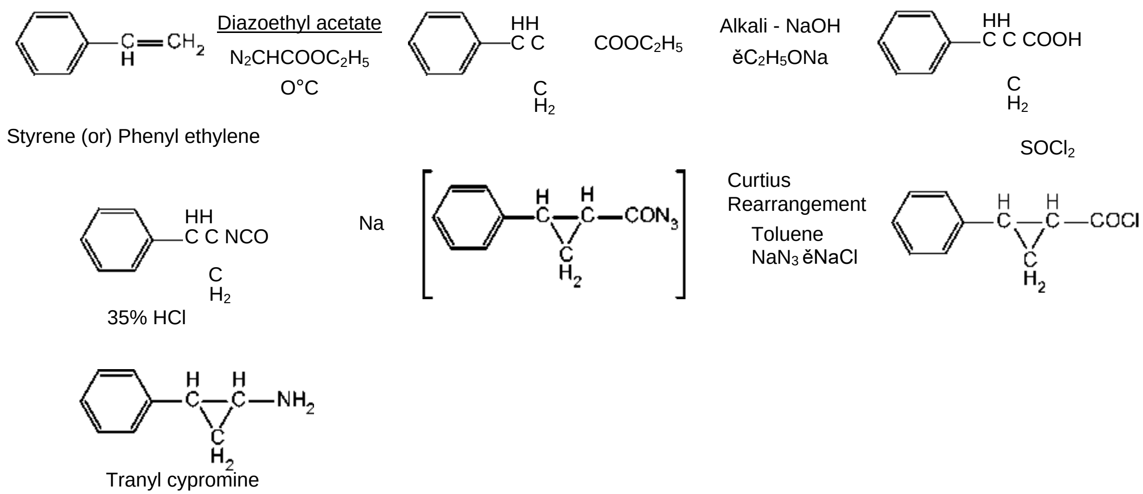


Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă până la aproape albă, cu miros caracteristic uşor, stabilă în aer uscat. Puțin solubil în apă, bine solubil în etanol, glicerol sau propilenglicol. Un IMAO cu efecte sedative și antimuscarnice scăzute determinând creșterea în greutate, utilizat în stare depresivă severă căruia antidepresivele triciclice (TCA) sunt contraindicate.

C. Tranil cipromină (sinonim: Parnale)



Sinteză (din: stiren)



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, uşor solubilă în etanol și în eter, dar solubilă în apă. Poate fi privit ca un derivat cu inel închis al amfetaminei. Va produce o criză hipertensivă severă dacă este luată împreună cu brânză. Nu trebuie utilizat în bolile cardiovasculare. Are

acțiune asemănătoare minelor de amfetă și eliberează NE central. Acest lucru explică probabil rapiditatea relativă a acțiunii cu aceasta

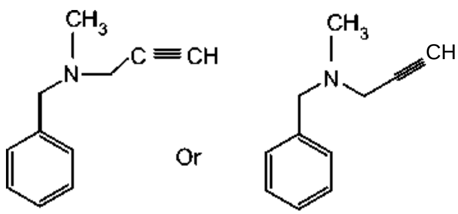
medicament (în 48 de ore), spre deosebire de alți inhibitori MAO, care au durat 2-3 săptămâni. Este utilizat pentru pacienții internați cu depresie endogenă și care nu au răspuns la alte antidepresive. Poate fi indicat la pacienții vârstnici.

Test: Testat prin titrare neapoasă și punctul final determinat potențiometric.

Doza: Doza uzuală este de 20-30 mg/zi, pe cale orală dimineața și după-amiaza timp de 2 săptămâni.

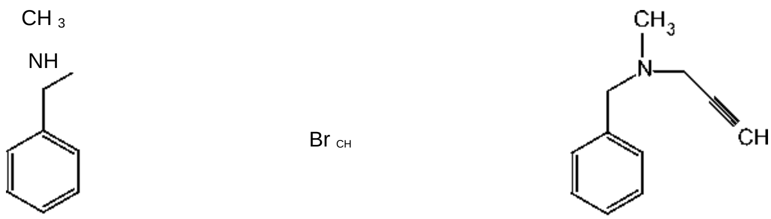
Forme de dozare: comprimate de tranil cipromină BP

e. Pargilină



N-Methyl-*N*-propynyl benzyl amine

Sinteză



N-Methyl benzylamine 2-Propynyl bromide Pargyline

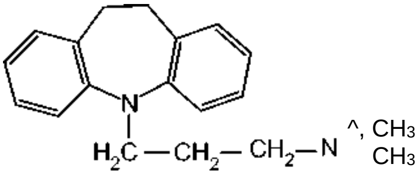
Proprietăți și utilizări: Posedă proprietăți hipotensive și stimulatoare. Este recomandat pentru tratamentul hipertensiunii, mai degrabă decât pentru utilizarea în stările depresive. Poate acționa printr-un feed- back negativ asupra sintezei NE și are o durată lungă de acțiune. Pacientul care primește pargilină nu trebuie să primească amine simpatomimetice.

IIa. Antidepresive triciclice (TCA)

Mod de acțiune: Antidepresivele triciclice inhibă recaptarea activă a aminelor biogene, adică NE și 5-HT în neuronii lor respectivi și, astfel, îi potențează. După eliberarea NE prin depolarizare în prezența $Ca2^{+}$, NE interacționează cu receptorii adrenergici α și β postsinaptici , precum și cu auto-receptorii presinaptici α2 . Inactivarea comunicării transsinaptice are loc în primul rând prin transportul activ (inhibat de triciclici); Dezaminarea secundară de către MAO mitocondrial, blocarea și inactivarea NE de către triciclice, inițial, duce la inhibarea

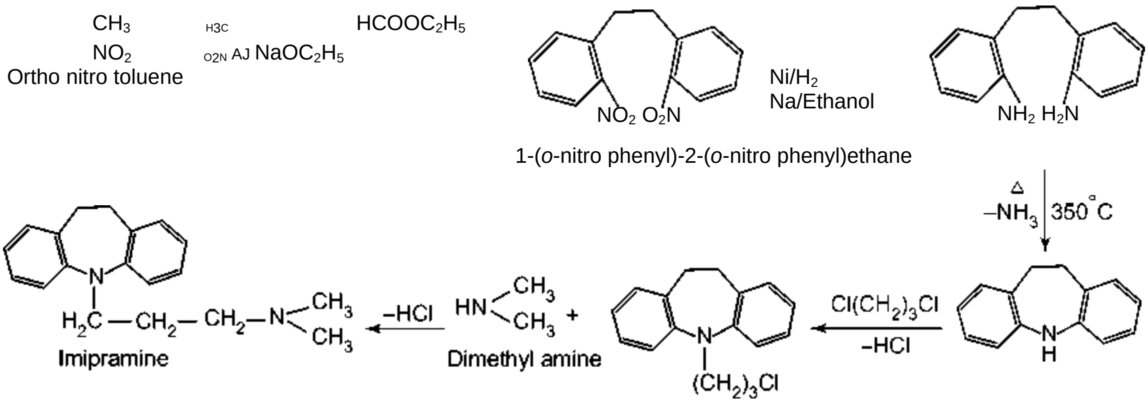
declanșării neuronilor mediată de receptorul α_2, iar treptat, la administrarea pe termen lung de TCA, desensibilizează receptorii auto α_2 și sensibilizează receptorii adrenergici pre și postsinaptici și transmiterea NA/5-HT amplificată.

1. Imipramină (sinonim: Tofromil, Imavate, Microdep, Antidep, Depsol)



5-[3-(Dimethyl amino) Propyl]-10,11-dihydro-dibenz azepine.

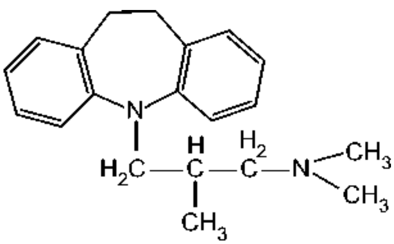
Synthesis



Proprietăți și utilizări: Imipramină HCI este compusul de plumb al TCA. De asemenea, este strâns legat de compușii fenotiazinelor antipsihotice. Compusul are o tendință către un raport ridicat de blocare a absorbției 5-HT/NE. Este util în tratarea depresiei endogene, în special a psihozei maniaco-depresive și involuționale. De asemenea, este utilizat în mod obișnuit pentru a trata enurezisul nocturn (udarea în pat) la copiii cu vârsta de 6 ani și peste.

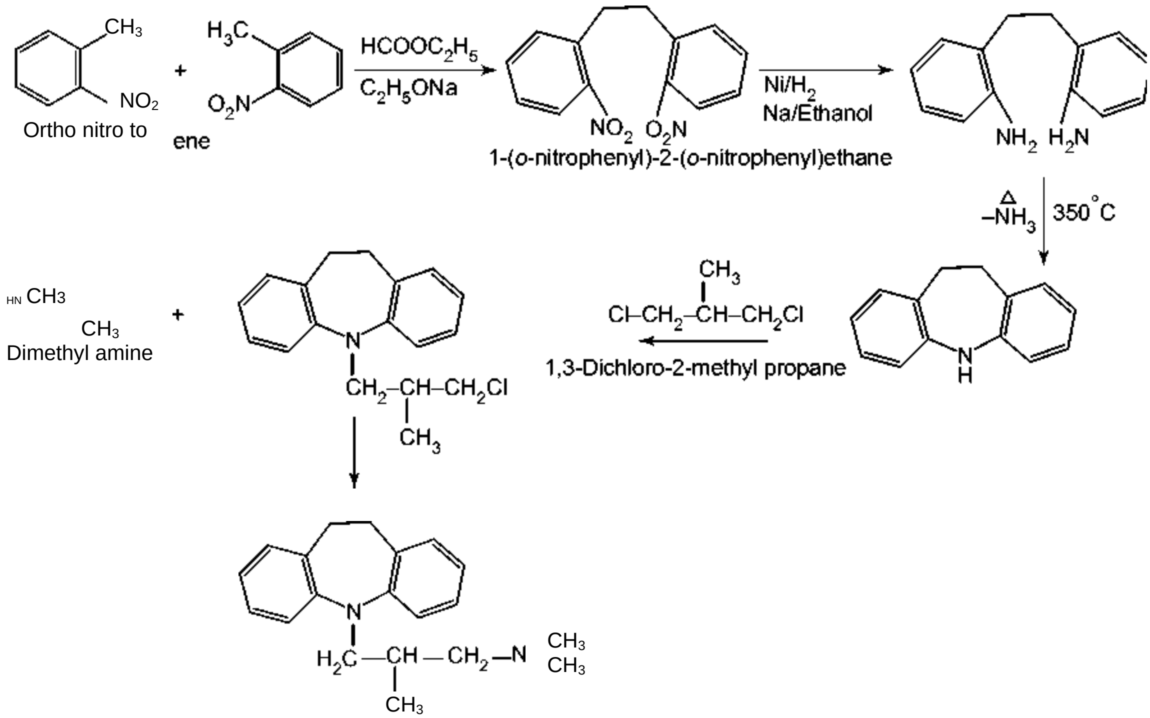
Doza: Doza uzuală este de 50-150 mg pe zi, în doze divizate.

2. Trimipramină (Surmontil)



5 [3-(Dimetil amino) 2-metil Propy1]-10,11-dihidro-dibenz azepină

Sinteză

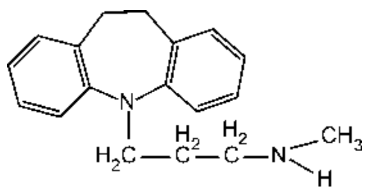


Trimipramine

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe, are gust amar și ușor solubil în apă sau în alcool, dar liber solubil în cloroform. Înlocuirea hidrogenului cu un substituent α -metil produce un carbon chiral. Este folosit ca amestec racemic. Se pare că proprietățile biologice seamănă cu cele ale imipraminei.

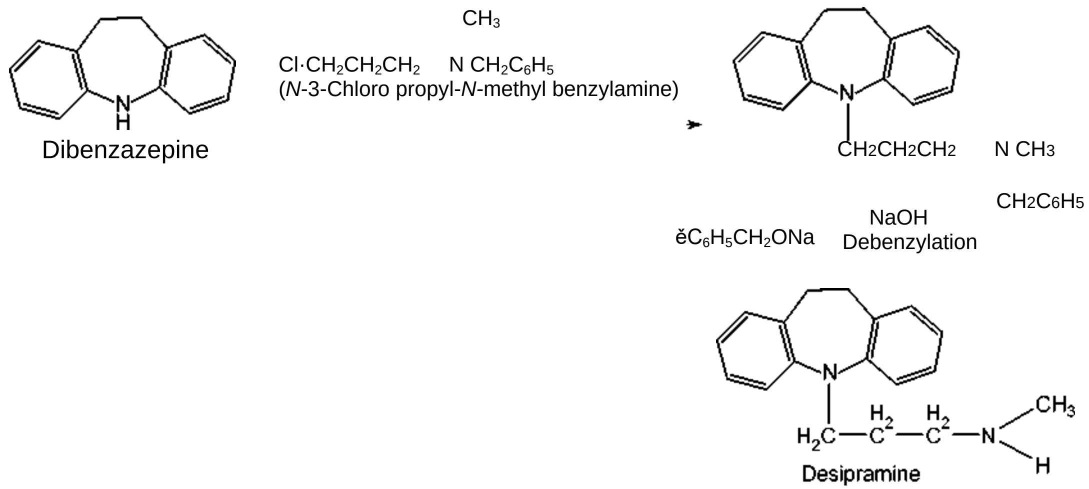
Doză: Pentru depresie: Adult: Inițial 50-75 mg pe zi, crescută treptat, după cum este necesar, până la 150-300 mg pe zi. Poate fi administrat în doze divizate în timpul zilei sau ca o singură doză noaptea. Pentru vârstnici: Inițial 50-75 mg pe zi, crescute treptat dacă este necesar. Maxim: 100 mg pe zi.

3. Desipramină



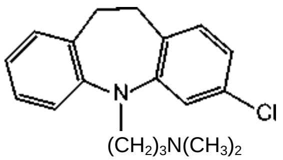
5 [3-(metil amino)propil]-10,11,-dihidro-dibenz azepină

Synthesis



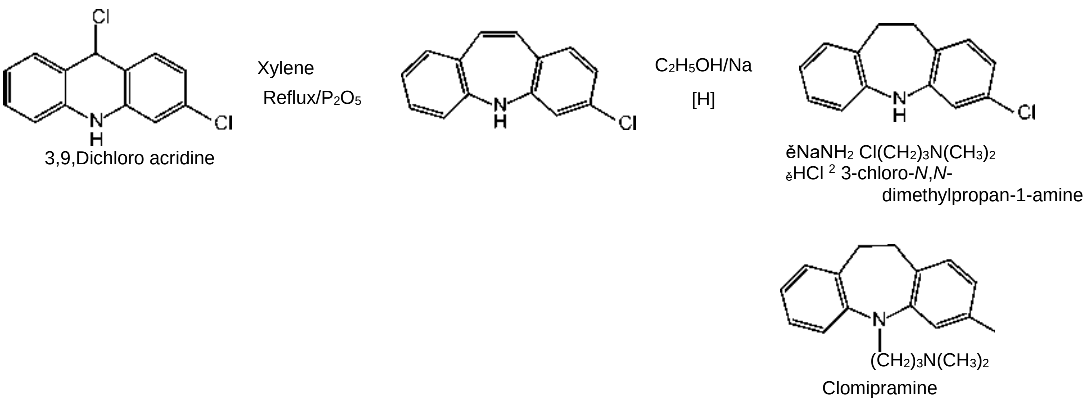
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă până la aproape albă, inodoră, cu gust amar, instabilă după expunere îndelungată la lumină, căldură și aer, solubilă în apă, alcool, cloroform sau eter. Are puține efecte anti colinergice sau (un nivel scăzut de sedare). Folosit ca antidepresiv cu mai puține proprietăți antianxietate și sedative.

4. Clomipramină (Aneprnil)



3-Clor-5-[3-(dimetil amino)propil]-10,11-dihidro-dibenzazepină

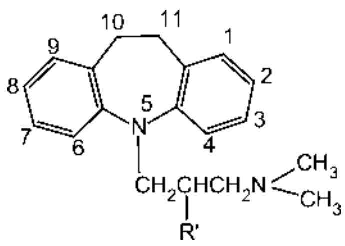
Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este un TCA cu efecte sedative ridicate și antimuscarnice intense, provocând hipotensiune arterială și creștere în greutate. Inițial, indicat doar pentru tulburarea obsesiv-compulsivă.

Doza: Doza uzuală este de 25 mg de două sau trei ori pe zi.

SAR pentru dibenzazepine



Variație în lanțul lateral

- Potența maximă apare atunci când azotul bazic este separat de nucleul triciclic printr-o punte de propilenă.
- Etilena dintre inel și atomul „N” al lanțului lateral oferă o activitate semnificativă.
- Creșterea lungimii „C” din propilenă duce la ineficacitatea acesteia sau produce efecte toxice.
- Ramificarea nu afectează activitatea. De exemplu, imipramina și trimipramina au aceeași activitate.
- O funcționalitate carbonil în poziția 1 a lanțului lateral propil al imipraminei are activitate de tip antidepresiv.
- Lanț lateral cu chinuclidină, nucleele morfolinei pretinse că sunt puternice.
- Amina terțiară și amina secundară din lanțul lateral sunt importante deoarece afectează în mod semnificativ atât activitatea de recaptare a monoaminei, cât și interacțiunea cu alți receptori. De exemplu, aminele terțiare sunt inhibitori mai puternici ai recaptării 5-HT, în timp ce aminele secundare sunt mai puternice în inhibarea recaptării NE. Aminele terțiare au, de asemenea, o activitate mai puternică asupra receptorilor α1 adrenergici, muscarnici și histaminici.

Variația substituenților inelului

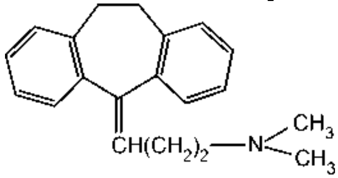
- Prezența substituentului clor la C-3 este mai puțin activă decât imipramina.
- Prezența dimetilului sau ceto la C-10 duce la ineficiența compușilor.
- Plasarea grupării metil la poziția 2,8 sau a grupării clor la 3,7 a dus la compușii care devin ineficienți.

Variație în sistemul de inele

- Iminostilbenele sunt la fel de active.
- Derivații piperazinil sunt ineficienți.

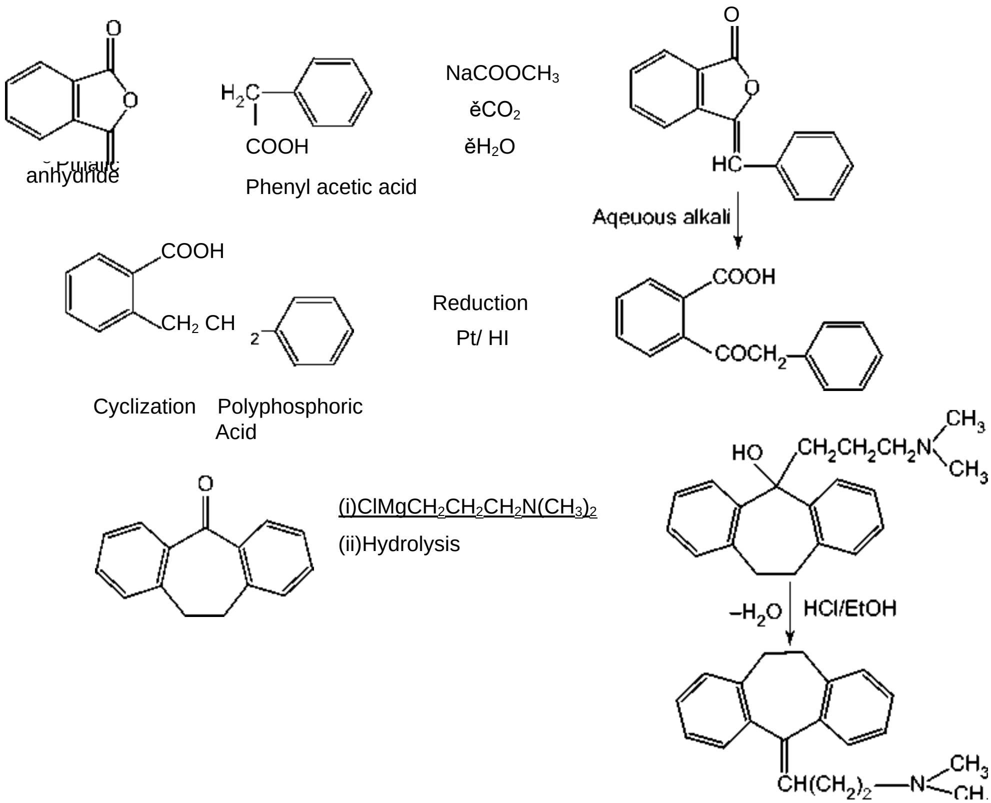
II b. Antidepresive triciclice (TCA)

a. Amitriptilină (Sinonim: Envil, Amitril, Triptomer, Amitone, Trilin)



5-(3-dimetil amino propiliden)-10,11-dihidro-dibenzocicloheptenă

Sinteză



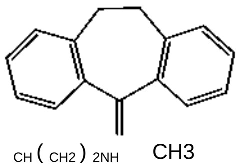
Amitriptyline

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă sau cristale incolore. Solubil în apă, în alcool și în clorură de metilen. Este unul dintre cele mai anticolinergice și mai sedative dintre TCA, deoarece îi lipsește atomul de azot de îmbogățire cu electroni inel al imipraminei. Folosit pentru tratamentul depresiei asociate cu anxietatea. De asemenea, este util în gestionarea enurezisului la copii și adolescenți.

Test: Se dizolvă proba în alcool. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

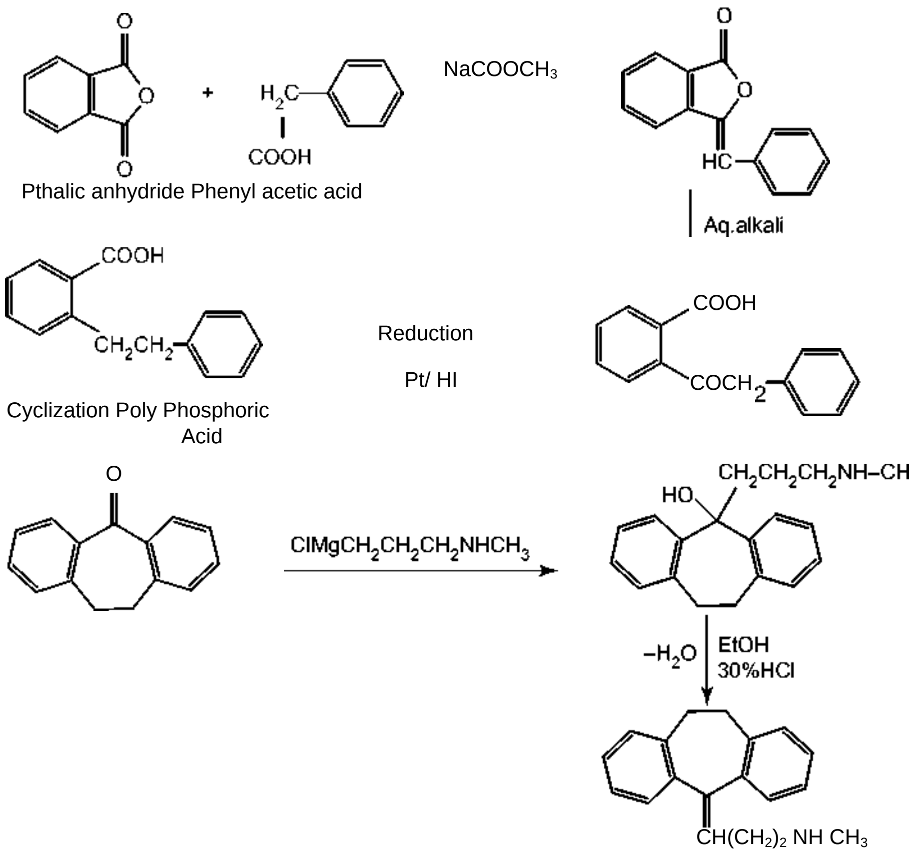
Doza: Doza uzuală este de 50-75 mg pe zi în doze divizate sau în doză unică noaptea.

Forme de dozare: Amitriptilină HCl tablete IP, Amitriptiline tablete BP
b. Nortriptilina (Sinonim: Damelor, Aventyl HCl, Nordep, Nortin, Depival)



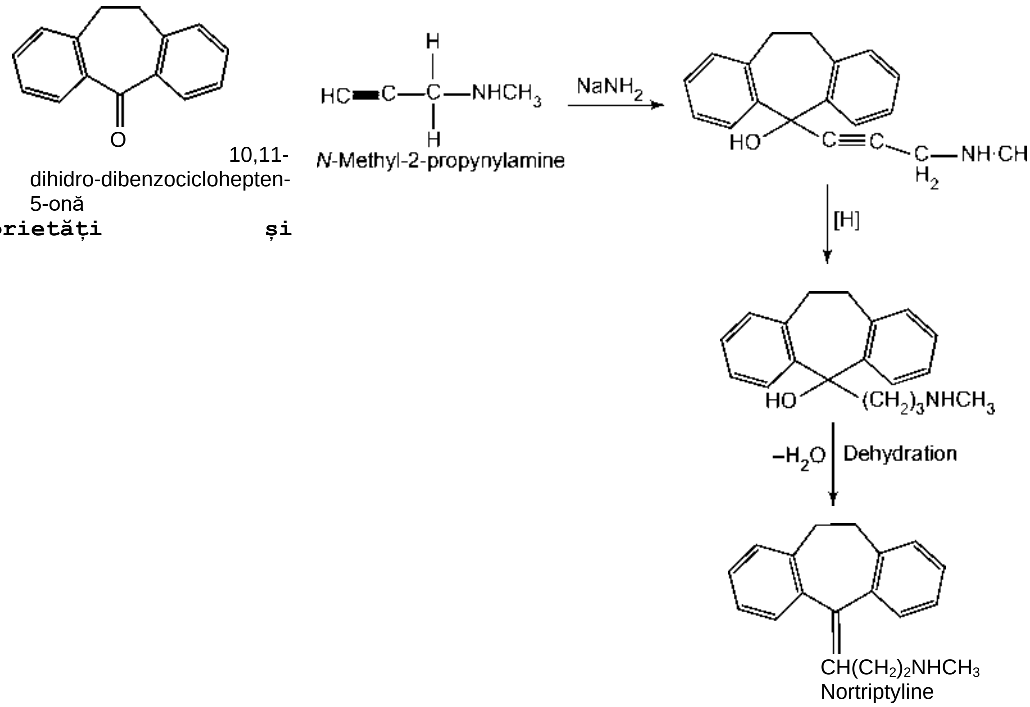
5-(3-metil amino propiliden)-10,11-dihidro-dibenzocicloheptenă.

Sinteză
Traseul I. Din: anhidridă ftalică



Nortriptilina

Traseul II. Din 10, 11-dihidrociclohepten-5-onă



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, solubilă în etanol și clorură de metilen, dar puțin solubilă în apă. Un triciclic, cu efecte sedative moderate și antimuscarnice moderate. Are proprietăți antidepresive și tranchilizante, asemănătoare cu cele ale medicamentului părinte amitriptilina. Produce o acțiune mai puțin anticolinergică, mai puțin sedativă și mai stimulatoare decât amitriptilina.

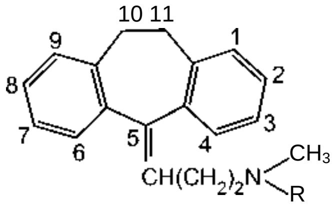
Test: Se dizolvă proba în etanol, se adaugă acid clorhidric 0,1 M și se efectuează titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

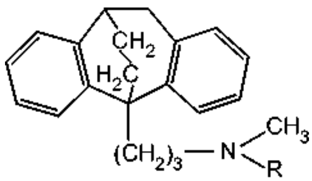
Doză: Pentru depresie: Adult: 75-100 mg pe zi în 3-4 prize divizate, crește treptat până la 150 mg pe zi în depresia severă. Copil: Adolescent: 30-50 mg pe zi, în doze divizate. Vârstnici: 30-50 mg pe zi, în doze divizate.

Forme de dozare: Nortriptilină HCl comprimate IP, Nortriptilină capsule BP, Nortriptilină comprimate BP

SAR a derivaților de dibenzo cicloheptan



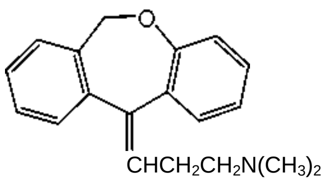
- Plasarea –Cl la C-3 arată o creștere a activității, în timp ce CH3 la C-3 scade depresia SNC.
- Îndepărtarea grupării *N*-metil a amitriptilinei a produs nortriptilina, care este de 2-5 ori mai puternică decât amitriptilina.
- Prezența dublei legături între 10 și 11 poziții crește activitatea.
- Nesaturarea la C-5 mărește activitatea.
- Când dimensiunea inelului central crește de la 7 la 8 membri (ciclo-octan), este mai eficient.
- Câțiva analogi de amitriptilină în care înlocuirea C-11 cu O, S, SO, S02 și NH sunt antidepresive eficiente din punct de vedere clinic.
- Nortriptilina cu dublă legătură exociclică și protriptilina cu dublă legătură endociclică diferă în modelele lor de metabolism. Protriptilina este mai puțin metabolizată in vitro, ceea ce duce la un timp de înjumătățire prelungit și la o doză mai mică.
- Derivații noi cu punte sunt foarte puternici, de exemplu, maprotilina este un antidepresiv puternic, iar timpul până la concentrarea la starea de echilibru este de până la 7 zile.



Maprotiline

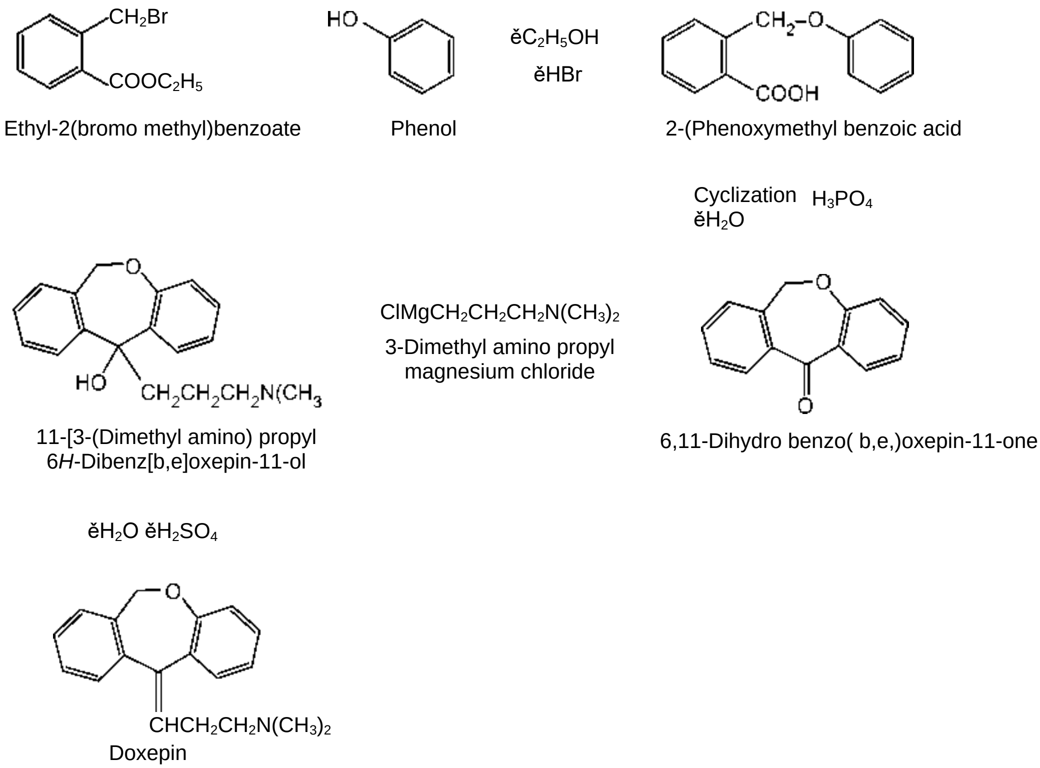
11. c. derivați de dibenzoxepină

1. Doxepin (Doxedep, Doxetar, Doxtin)



A/-dimetil-3-[dibenzooxepin-11-iliden] propilamină.

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în apă, în alcool și în clorură de metilen. Unul dintre cei doi atomi de carbon ai punții de etilenă a antidepresivului poate fi înlocuit cu oxigen. Lanțul lateral al amitriptilinei poate fi atașat, rezultând formarea de doxepină. Folosit pentru tratamentul depresiei endogene ușoare până la moderate, Doxepin este un amestec de izomeri *cis* și *trans*, *izomerul cis* fiind mai activ. Medicamentul este un blocant al captării NE și 5-HT, utilizat ca inhibitor al recaptării monoaminei și ca antidepresiv triciclic.

Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică și se titrează cu acid percloric 0,1 M până când culoarea se schimbă de la albastru la verde, utilizând ca indicator cristal violet.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza obișnuită este de 75-150 mg/zi prin lichid oral sau oral.

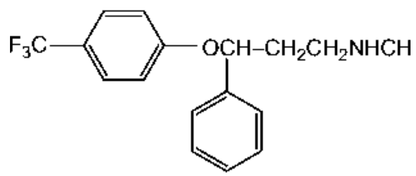
Forme de dozare: Doxepin HCl capsule IP, Doxepin capsule BP

IV. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Mod de acțiune: ISRS au acțiune analogă cu TCA-urilor la neuronii care conțin serotonină. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibă recaptarea serotoninei. După ce serotonina este eliberată din neuron, este îndepărtată din spațiul extracelular de către transportori sau locuri de recaptare, situate pe membrana celulară, ISRS blochează recaptarea serotoninei pentru a rămâne activă în locul de legare sinaptică pentru mai mult timp. După eliberarea serotoninei la nivelul terminalelor nervoase, ea interacționează cu receptorii postsinaptici 5-HT $_{1-7}$ și își exercită efectele printr-o varietate de mecanisme mediate de fosfolipaze și ciclază. Receptorii auto inhibitori includ subtipurile 5-HT $_{1A}$ și poate 5-HT $_{7}$ la corpurile celulelor serotoninei, precum și receptorii 5-HT $_{1D}$ din terminalele nervoase , iar dendritele devin desensibilizate în urma tratamentului prelungit cu ISRS și îmbunătățește funcția de excitație.

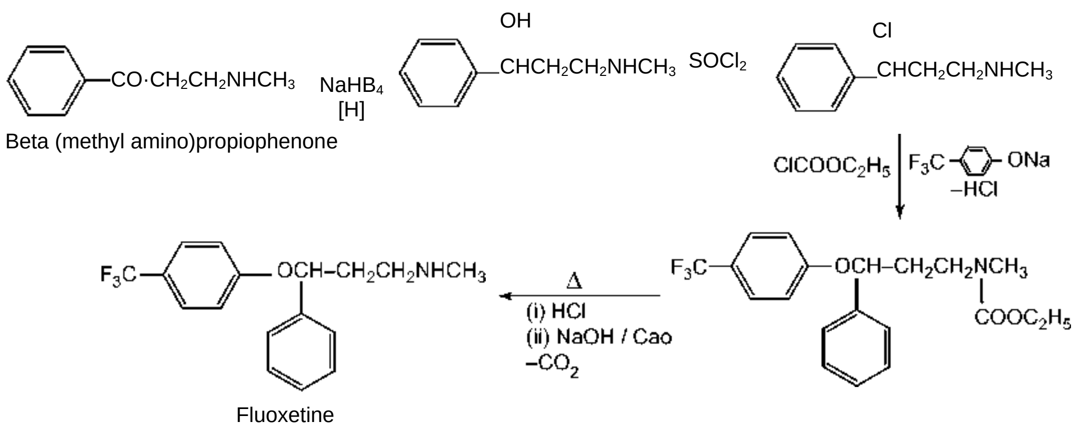
Din punct de vedere structural, ISRS diferă de triciclic prin faptul că inelul central al triciclic a fost demontat. Efectul net este că arilamina similară grupării este prezentă ca și în triciclice și compusul poate concura pentru situsul de legare a substratului proteinei transportoare de serotonine. Ca și în cazul triciclicilor, gruparea acil suplimentară poate adăuga o afinitate suplimentară și poate oferi concurență favorabilă cu serotonina substratului.

9. Fluoxetină (Fludac, Platin, Prodep)

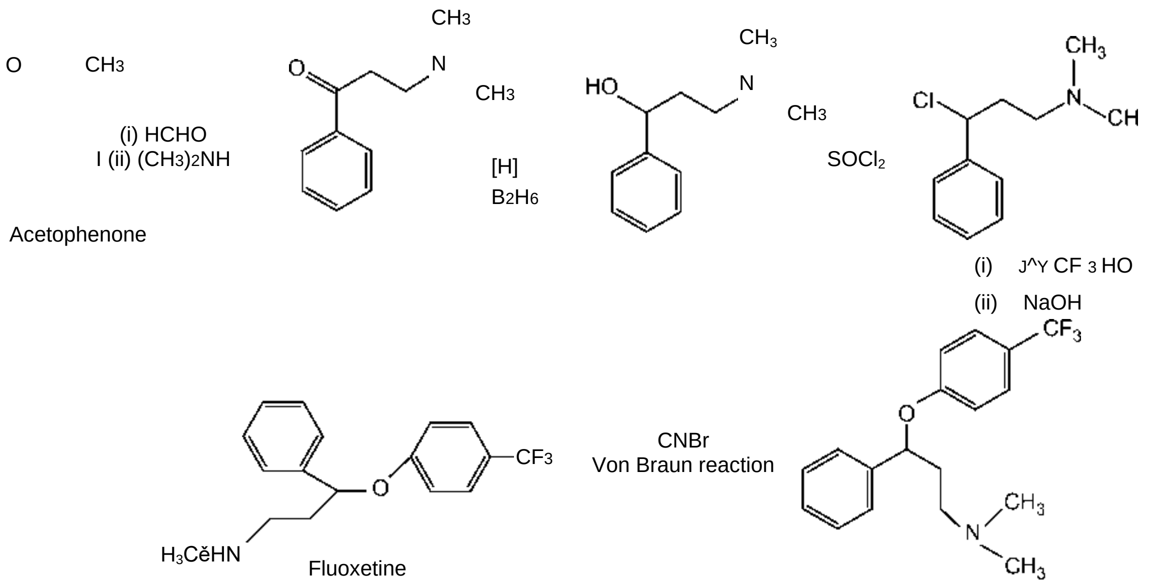


(±)-3-(*p* -Trifluor metil fenoxi) -*N* -metil-3-fenil-propilamină.

Sinteză
Calea I. Din: Beta (metil amino) propiofenonă



Route II. From: Acetophenone



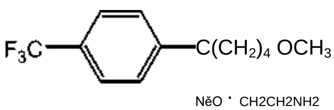
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în metanol, puțin solubilă în apă și în clorură de metilen. Este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și un antidepresiv. Este utilizat pentru tratamentul depresiei endogene. Poate fi util în tratarea tulburărilor obsesiv-compulsive , a obezității și a alcoolismului. Este un inhibitor selectiv al captării serotoninei în SNC și are un efect redus asupra controlului NE sau al funcției dopaminei.

Test: Testat prin metoda cromatografiei lichide.

Doza: Doza uzuală este de 20-80 mg/zi.

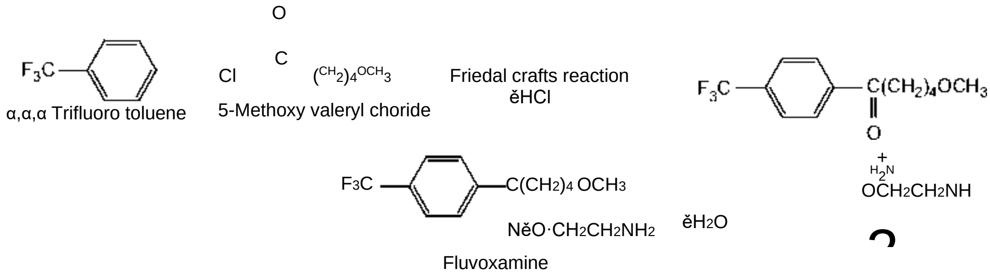
Forme de dozare: Fluoxetină capsule BP, Fluoxetină soluție orală BP

b. Fluvoxamină



E-5-metoxi-1[4-(trifluormetil)fenil]-o- *(2-* aminoetil)oxim-1-pentanonă

Synthesis



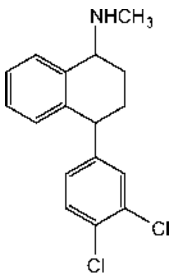
Properties and uses: It is a white to almost white crystalline powder, sparingly soluble in water, freely soluble in ethanol, and in methanol. It is a selective serotonin reuptake inhibitor, antidepressant, and effective in treating depressive disorders. It may be relatively safe to use in depressed individuals with

Assay: It is assayed by titrating with 0.1 M perchloric acid (nonaqueous titration) and the end point is determined potentiometrically.

Storage: It should be stored in well-closed airtight containers.

Dosage forms: Fluvoxamine tablets B.P.

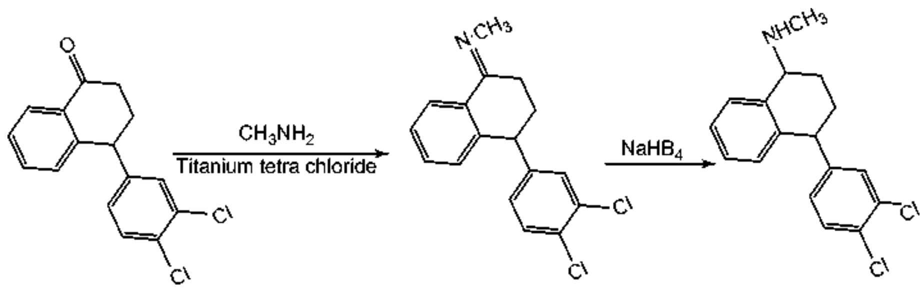
1. Sertraline



4-[3, 4-diclorfenil] 1, 2, 3, 4-tetra hidro- *N* -metil naftalamină

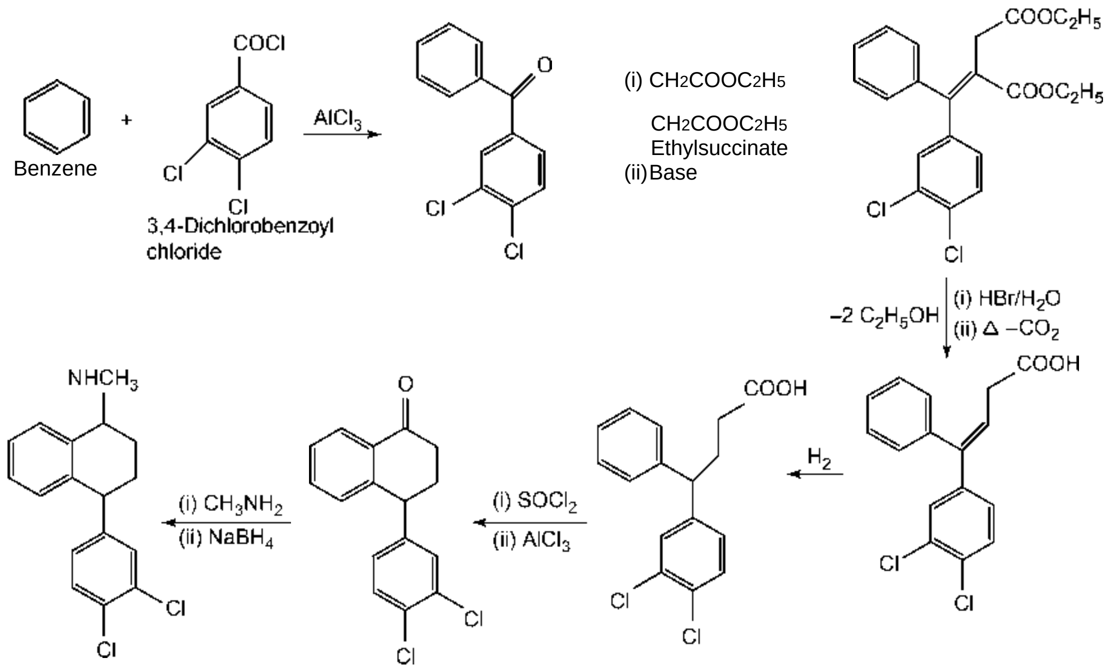
Sinteză

Calea I. De la: 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1-naftalenonă



4-(3,4-Dichlorophenyl) -3,4-dihydro-1-naphalenone   Schiff's base   Sertraline

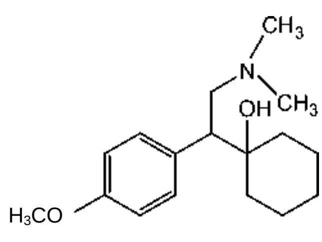
Route II. From: Benzene and 3, 4-dichlorobenzoyl chloride



Proprietăți și utilizări: Sertralina acționează prin blocarea recaptării presinaptice a serotoninei și este considerabil mai puternică în acest efect decât orice antidepresiv din această clasă. Este de două ori mai puternic în inhibarea activității de recaptare a serotoninei decât în inhibarea NE sau inhibarea captării dopaminei. Utilizat ca inhibitor **electiv** al recaptării serotoninei cu activitate sedativă și antimuscarnică scăzută, utilizat și pentru tulburarea de panică și tulburarea disfonică premenstruală.

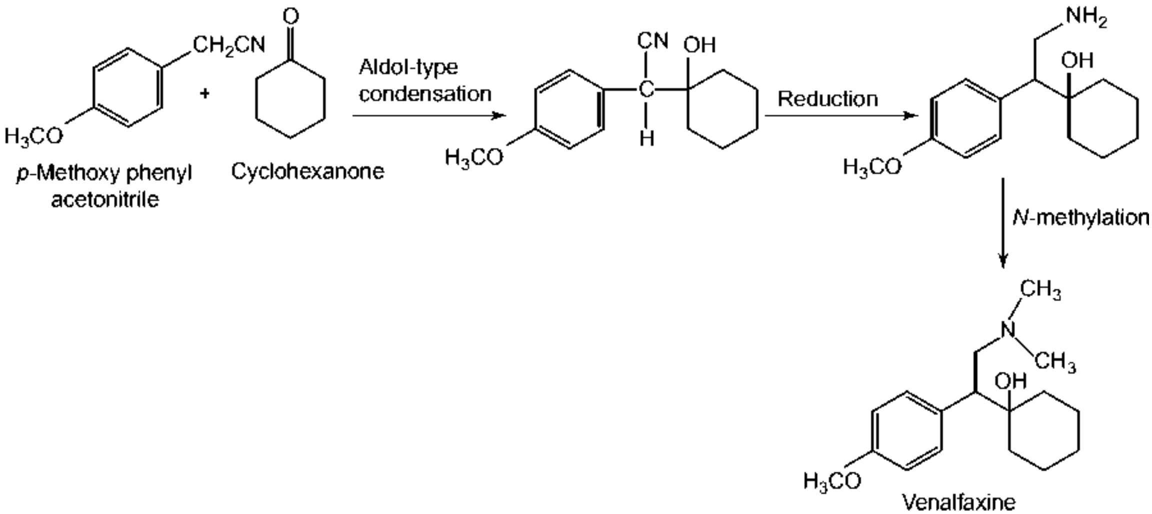
V. Inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (SNERI)

o. Venlafaxină



(±) -1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil]-ciclohexanol

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă și prezintă proprietatea de polimorfism. Liber solubil în apă și în metanol, solubil în etanol anhidru, ușor solubil sau practic insolubil în acetonă. Este un compus biciclic feniletilamină cu efect antidepresiv asemănător TCA, dar cu mai puține efecte secundare. Este un inhibitor selectiv al recaptării 5-HT și NE. De asemenea, inhibă recaptarea dopaminei, dar într-o măsură mai mică.

Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și etanol. Efectuați titrarea potențiometrică cu hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

VIII. Diverse

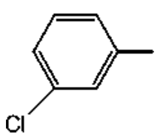
a. Bupropion (Zyban)

Bupropionul este un nou antidepresiv netriciclic, cu o acțiune farmacologică primară de inhibare a captării monoaminelor.

CH

3

CO.CH.NH.C(CH3) 3

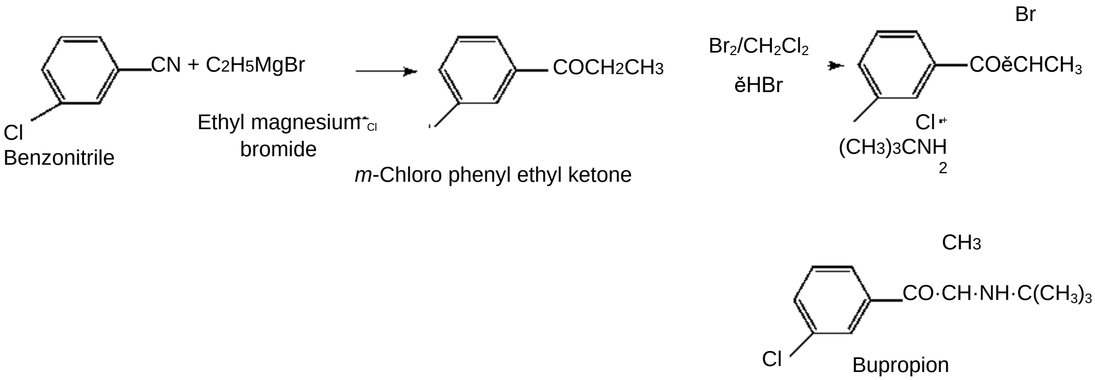


1-(3-clor fenil)-2-[(*t*-

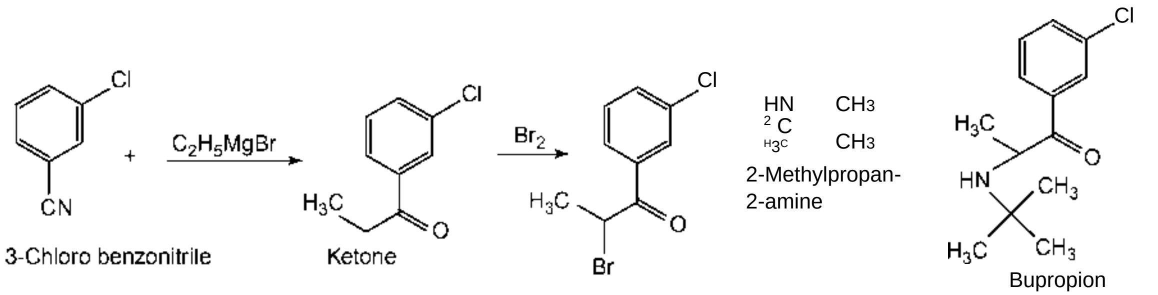
butilamino)propanonă]

Sinteză

Traseul I. Din: *m*-Clor cianobenzen



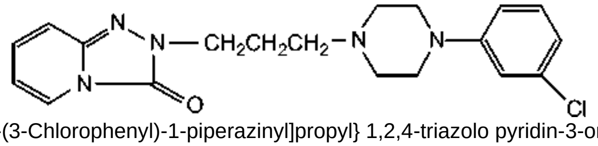
Route II. From: 3-Chloro benzonitrile



Proprietăți și utilizări: Există ca solid alb, solubil în apă sau etanol. Un analgezic opioid semisintetic cu acțiune centrală derivat din tebaină, este utilizat pentru ameliorarea durerii moderate până la severe asociate în special cu disconfortul postoperator. Este de aproximativ 30 de ori mai puternic decât morfina și își exercită efectul analgezic prin legarea de receptorii opioizi ai SNC. Bupropionul este utilizat pentru a trata depresia majoră, depresia refractară și tulburarea efectivă sezonieră. De asemenea, este utilizat pentru a ajuta oamenii să renunțe la fumat și pentru a trata depresia bipolară și tulburarea de defect de atenție. Nu provoacă sedare și are efecte secundare cardiovasculare minime. Cel mai frecvent efect secundar este agitația.

Doza: Doza inițială este de 75-100 mg de două sau trei ori pe zi.

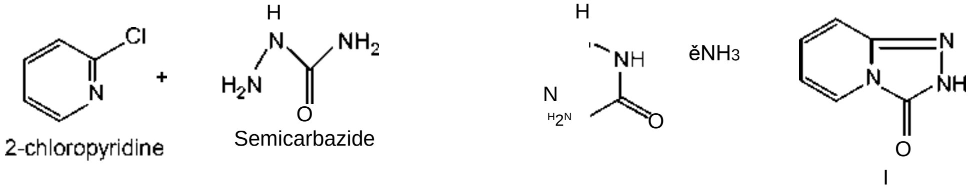
b. Trazodonă (Tazodac, Trazalon, Trazonil)



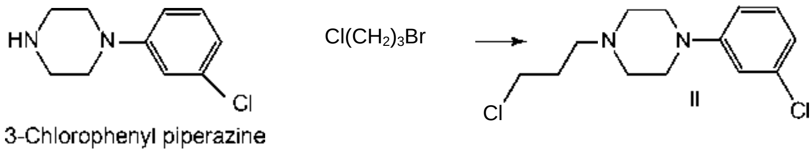
2-{3-[4-(3-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl} 1,2,4-triazolo pyridin-3-one.

Sinteză

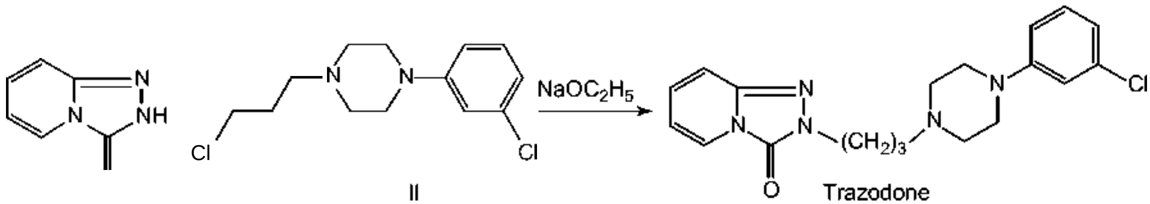
Pasul I. Prepararea 1, 2, 4-triazolo piridin-3-onei



Pasul II . Prepararea 1-(3-clor fenil)-4-(3-coropropil) piperazină.



Condensarea produselor *Etapa I* și *Etapa II*



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe, puțin solubil în apă sau alcool, solubil în cloroform. Este un heterociclic cu efecte sedative ridicate și fără efecte antimuscarnice. Se crede că activitatea antidepresivă a trazodonei este produsă prin blocarea recaptării serotoninei la nivelul membreanului neuronal presinaptic. Trazodona nu are nicio influență asupra recaptării NE sau a dopaminei cu SNC. Are un efect sedativ, despre care se crede că este produs de acțiunea de blocare alfa-adrenergică și de blocarea modestă a histaminei.

Doza : Doza uzuală este de 150-400 mg/zi pe cale orală.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiți și clasificați antidepresivele și scrieți sinteza a oricăror două dintre ele. Menționați utilizările și metabolismul acestora.
2. Scrieți modul de acțiune al inhibitorilor MAO, enumerați diferiții agenți și scrieți sinteza și utilizările izocarboxazidei.
3. Scrieți în detaliu despre antidepresivele triciclice.
4. Scrieți sinteza, modul de acțiune și calea metabolică a amitriptilinei și imipraminei.

5. Scrieţi o notă despre Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei utilizaţi ca antidepresive.
6. Numiţi un inel condensat cu şapte membri care conţine antidepresive şi scrieţi sinteza şi utilizările Doxepinului.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn. a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. Baldessarini RJ. *The Psychiatric Therapies* , TB Karasu (ed.), pp. 119–70. Washington, DC: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1984.
3. Baldessarini RT. *Chimioterapia în psihiatrie* : *principii şi practică* (ed. a 2-a). Cambridge, MA: Universitatea Haravard, 1996.
4. Biel JH, Bopp B şi Mitchell BD. „Chimia şi relaţiile structură-activitate ale drogurilor psihotropice”. În *Principles of Psychopharmacology* (ed. a 2-a), WG Clark şi J Del Guidance (eds) pp. 140–68. New York: Academic Press, 1978.
5. *Farmacopeea Britanică* . Agenţia de Reglementare a Medicamentelor şi a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
6. Bruntan LL, Lazo JS şi Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
7. Davis JM, Barter JT şi Kane JM. „Medicamente antipsihotice”. În *Comprehensive Textbook of Psychiatric* , HJ Kaplan şi BJ Sadock (eds), voi. 2, p. 15–91. Baltimore: Williams & Wilkins 1989.
8. Gennaro AR. *Remington: Ştiinţa şi practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams şi Wilkins, 2006.
9. Griffiths MC (ed.). *USAN şi Dicţionarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc, 1985.
10. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătăţii şi Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
11. Kane JM. „Starea actuală a terapiei neuroleptice”. *J Clin Psychiatry* 50: 322, 1989.
12. Lednicer D şi Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
13. Lemke TL şi William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams şi Wilkins, 2008.
14. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
15. Ciudat PG. „Medicamente antipsihotice: importanţa receptorilor dopaminergici pentru mecanismele acţiunilor terapeutice şi efectele secundare”. *Pharmacol Rev* 53: 119, 2001.
16. Wise ID şi Heffner TG. „Antipsihotice”. *Ann Rept Med Chem* 26: 53–62, 49–58, 1991 (şi referinţele citate aici).

Capitolul 7

Stimulanti SNC

INTRODUCERE

Stimulantii sistemului nervos central (SNC) sunt medicamente care stimuleaza SNC. Ele se încadrează în următoarele trei mari categorii:

1. Convulsive și stimulente respiratorii.
2. Stimulanti psihomotori.
3. Droguri psihomimetice sau halucinogene.

Convulsive sau stimulente respiratorii (analeptice) : Au un efect redus asupra funcţiei mentale și par să acţioneze în principal asupra trunchiului cerebral și măduvei spinării, producând excitabilitate reflexă, ca creștere a activității centrului respirator și vasomotor și cu doze mai mari produc convulsii.

Stimulenți psihomotori : au un efect marcat asupra funcţiei mentale și comportamentului, producând excitare , încetarea oboselii și creșterea activității motorii.

Exemple: (amfetamină, cofeină și cocaină)

Medicamente psihomimetice : Ele afectează în principal prin model, percepţie și efecte care produc starea de spirit care seamănă superficial cu schimbările observate în schizofrenie.

Analeptice: Analepticele (greacă-restauratoare) numite și stimulente respiratorii sunt stimulente generale ale SNC. Analepticele sunt medicamente care, atunci când sunt administrate, stimulează toate părțile SNC, în special medularul creierului, contracarând astfel activitatea depresivă datorată administrării de exces de depresori SNC. Unii dintre stimulenții SNC sunt utilizați în principal ca analeptici. Analeptic este un cuvânt grecesc care poate fi tradus ca având sensul „a ridica” pe cei care au fost doborâți. Analepticele stimulează sistemul SNC și, în doze mari, provoacă convulsii generalizate.

Clasificare

1 .Acele medicamente care actioneaza direct asupra SNC:

Stimulanti corticali: alcaloizi de xantina, amfetamina, metil amfetamina, metil

fenidat si pipradiol.

Stimulanti medulari: Picrotoxina, niketamida, amifenazol, camfor si dioxid de carbon.

Stimulanti spinali: stricnina

2 . Cele care stimulează în mod reflex SNC:

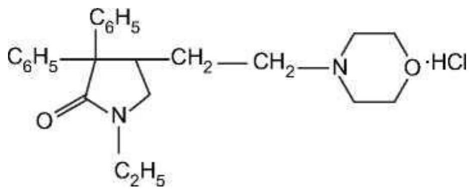
Lobelină, amoniac, veratrum și nicotină.

În funcție de modul de acțiune, analepticele pot fi împărțite în patru grupuri. Acestea sunt după cum urmează:

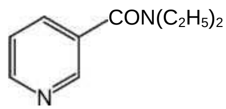
A. Stimulante respiratorii
B. Stimulanti psihomotori
C. Stimulante convulsive
D. Medicamente psihomimetice (medicamente halucinogene)

A. Stimulante respiratorii

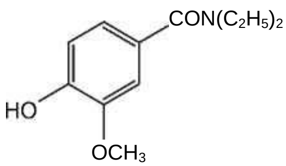
o. Doxapram HCI



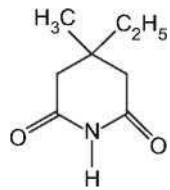
b. Nikethamide



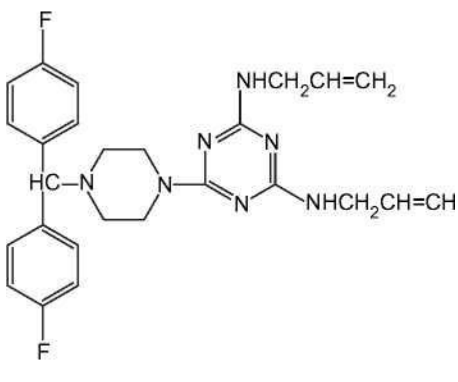
c. Ethamivan



d. Bemigrid

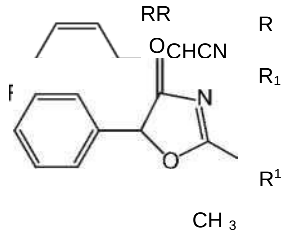


e. Dimesilat de almitrină



B. Stimulante psihomotorii sau stimulente centrale (simpatomimetice)

o. β — Derivați de feniletilamină (amfetamine și medicamente înrudite)

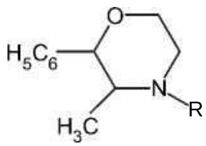


Nume	R	R_1	R_2	R_3	R_4
Amfetamina(+)	– H	– H	– H	– H	– H
Dextroamfetamina(+)	– H	– H	– H	– H	– H
Metamfetamina(+)	$-CH_3$	– H	– H	– H	– H
Fenetermină	– H	– H	$-CH_3$	– H	– H
Benzfetamina	$-CH_3$	$–CH_2C_6H_5$	– H	– H	– H
clorofeneteramină	– H	– H	$-CH_3$	– H	4-Cl
Fenil propanolamină	– H	– H	– H	-OH	– H
Fenfluramină	– H	$–C_2H_5$	– H	– H	$m-CF_3$
Cloretermine	– H	– H	$-CH_3$	– H	O-Cl

b. Derivați de oxazolidinonă

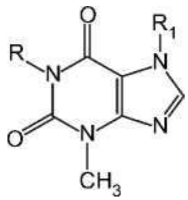
Nume	R	R^1
Pemolina	H	– H
Tozalinone	$–CH_3$	$–CH_3$
Fenozolon	–H	$–C_2H_5$

c. Morfolinone



Numele	R
Fenmetrazina	– H
Fendimetrazină	– CH 3

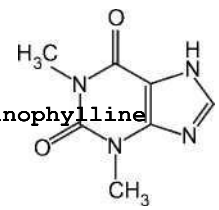
d. Metilxantine



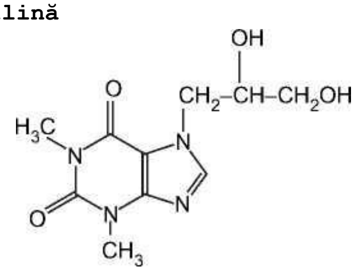
Nume	R	R 1
Cofeină	–CH3 –CH3	
Teofilina	–CH3 –H	
Teobromina	–H	–CH 3
Etofilină	–CH3 –CH2CH2OH	
Proxifilină	–CH3H2CCCH3	H OH
Pentoxifilină	–C4H8 –CO – CH3	–CH3

f. Difilină

e. Aminophylline

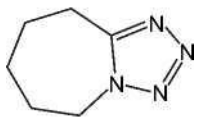


. eu 22 CH NH
CH2NH2
2

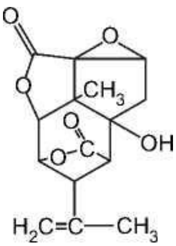


C. Convulsive și stimulente

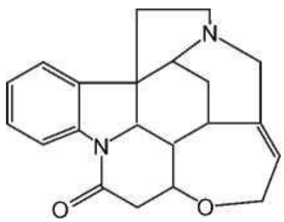
a. Pentilen tetrazol



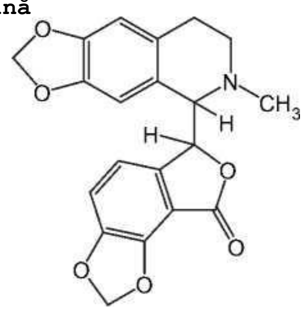
b. Picrotoxin



c. Stricnină

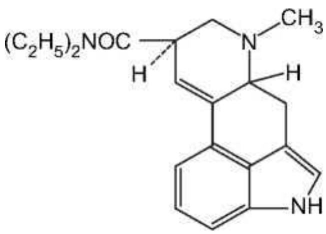


d. Bisucuilină

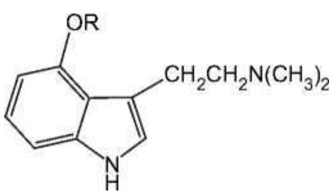


e. Fluroetil $CF_3-CH_2-O-CH_2CF_3$

D. Droguri psihomimetice (droguri halucinogene) a. (+) Dietilamida acidului lisergic

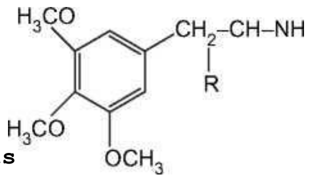


b. Derivați de indol



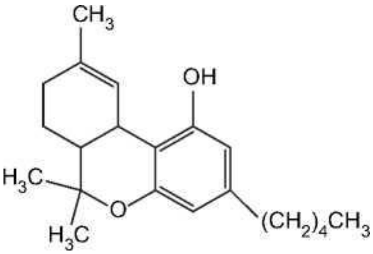
Nume	R
Psilocyn	– H
Psilocibina	$–PO(OH)_2$

c. Derivați de feniletilamină

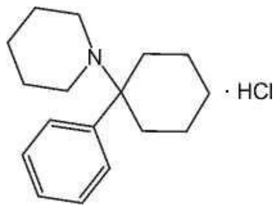


Nume	R
Mescalina	– H
3,4,5-trimetoxi amfetamina (TMA)	$-CH_3$

d. Canabis



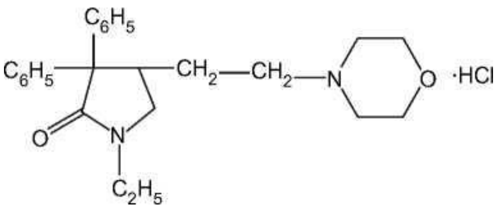
e. Dissociate Agents



SYNTHESIS AND DRUG PROFILE

I. Stimulante respiratorii

a. Doxapram (Carbopram)

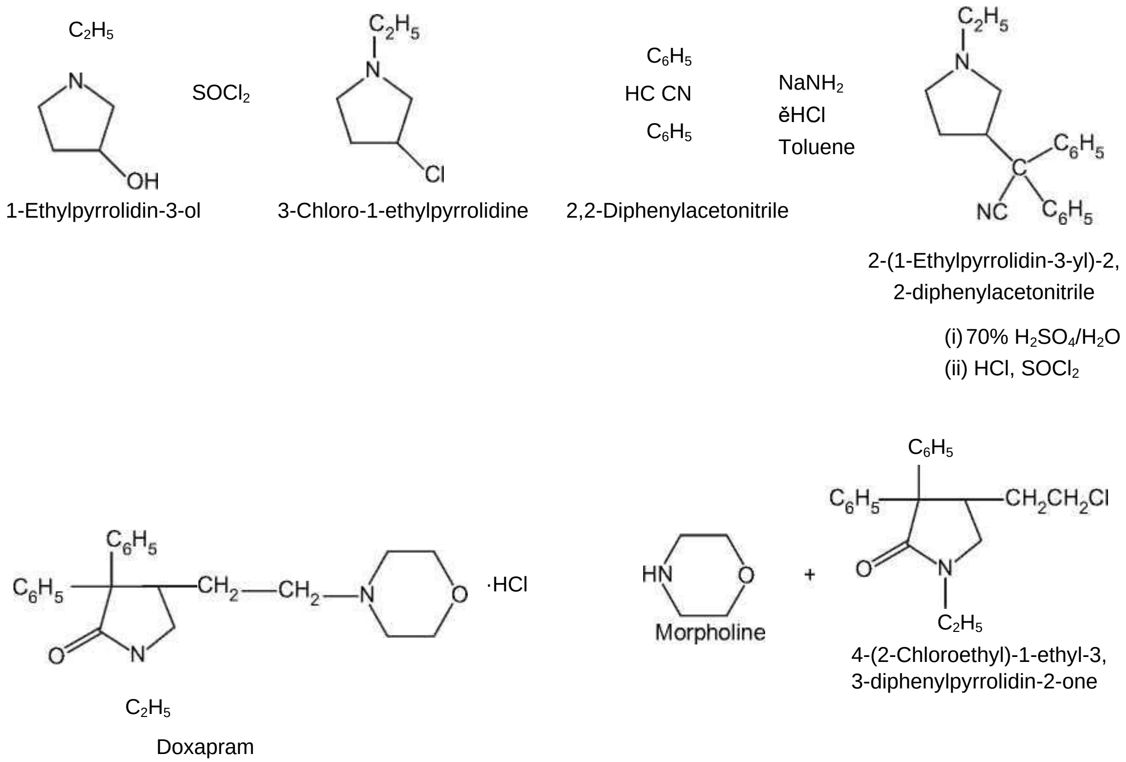


Clorhidrat de 1-etil-4-(2-morfolinoetil)-3,3-difenilpirolidin-2-onă

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în apă, în alcool și în clorură de metilen. Este un stimulent respirator cu ușoare caracteristici vasopresoare. Stimulează chemoreceptorul carotidian periferic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M

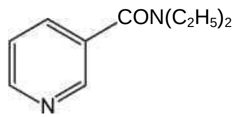
Synthesis



Doză: Doza uzuală pentru postanestezic: IV 0,5–1,0 mg/kg.

Forme de dozare: Doxapram injectabil BP

b. Nikethamidă (Coramină)

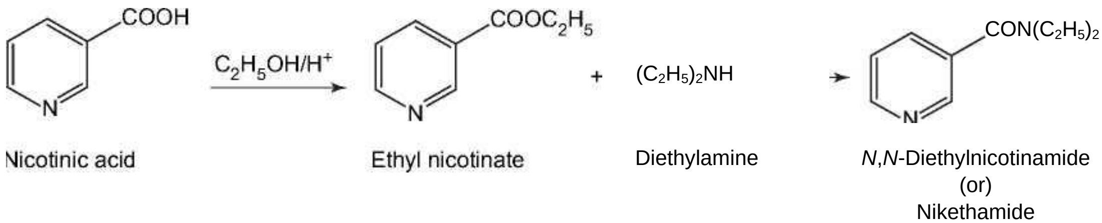


A/,/V-dietilnicotinamidă

Proprietăți și utilizări: Este un lichid uleios sau o masă cristalină, incolor, sau ușor gălbui, miscibil cu apă și cu alcool. Este un analeptic slab folosit ca stimulent respirator.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de anhidridă acetică și acid acetic anhidru. Se titrează cu 0,1 M per acid cloric și se determină potențiometric punctul final.

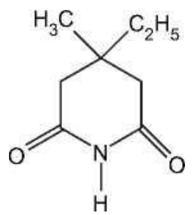
Synthesis



Doză: 1 până la 15 ml soluție parenterală 25%.

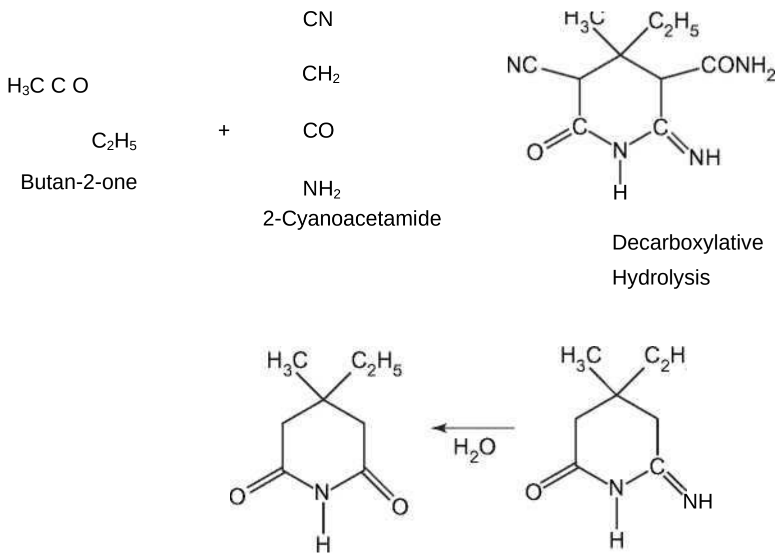
Forme de dozare: Nikethamidă injectabilă BP

c. Bemigrid



4-etil-4-metilpiperidin-2,6-dionă

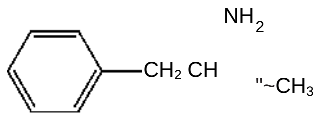
Sinteză



Bemigride

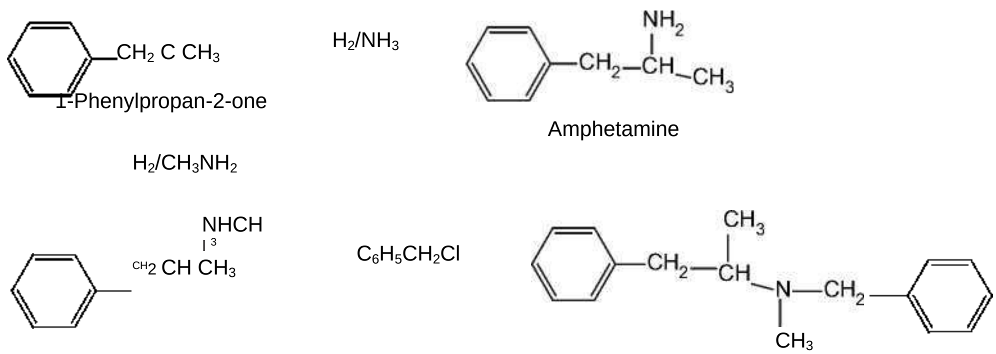
Utilizări: Acest agent este utilizat în tratamentul intoxicației cu barbiturice. Determină o stimulare rapidă a SNC.

II. Stimulante psihomotorii a. Amfetamina



1-Phenylpropan-2-amine

Sinteză



Methamphetamine

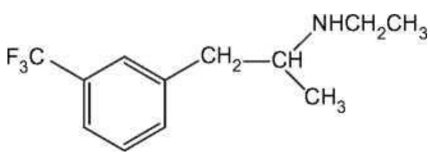
Benzamphetamine

Mod de acțiune: Amfetamina crește dopamina și noradrenalina sinaptică în primul rând prin stimularea eliberării presinaptice, mai degrabă decât prin blocarea recaptării, ca în cazul cocainei.

Utilizări: Este un anorectic și a fost folosit în controlul greutății persoanelor obeze. Are potențial de abuz și efecte cardiovasculare.

Doză: Pentru narcolepsie, 10 mg/zi, pentru obezitate, 5–10 mg/zi, 30–60 min înainte de masă.

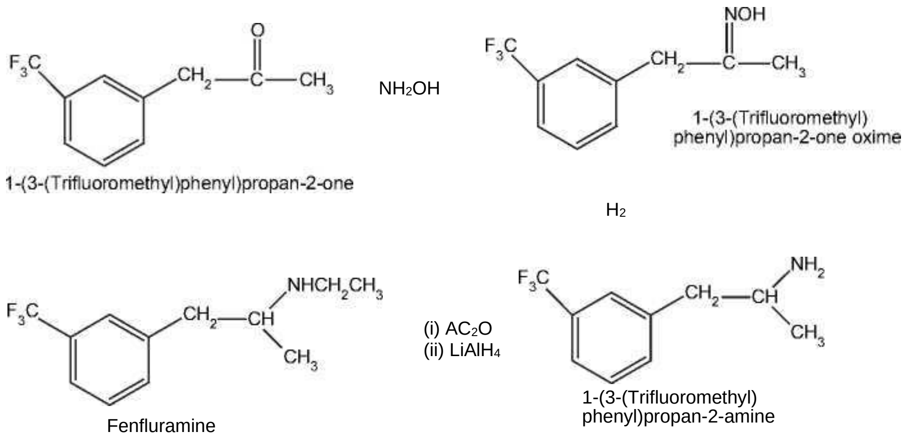
b. Fenfluramină (Pondialon)



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere amofă albă, puțin solubilă în apă, folosită ca stimulent respirator.

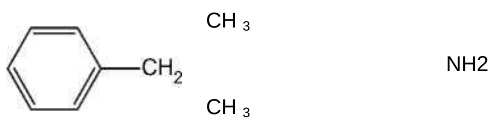
Test: Se dizolvă proba în cloroform și acetonă. Se adaugă soluție de acetat de mercuric și se titrează cu acid percloric 0,1 N.

Sinteză



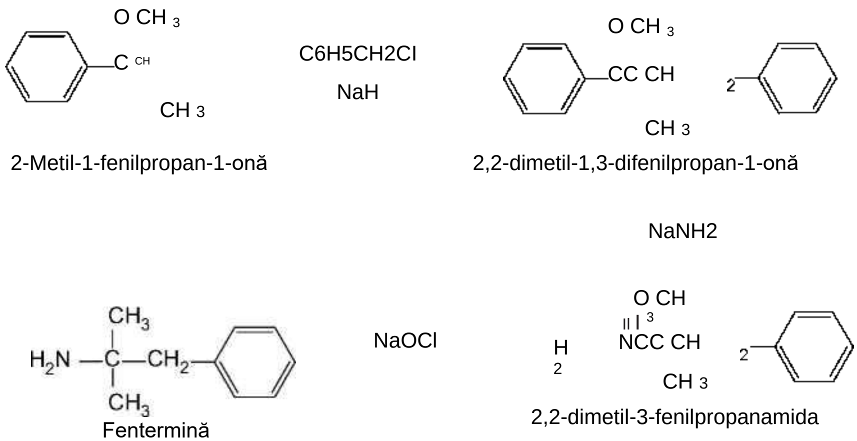
Doză: Pe cale orală pentru adulți: 20 mg de trei ori pe zi, cu 30 min până la 1 oră înainte de fiecare masă.

c. Fentermină



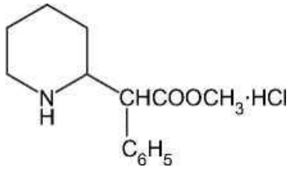
2-Metil-1-fenilpropan-2-amină

Sinteză



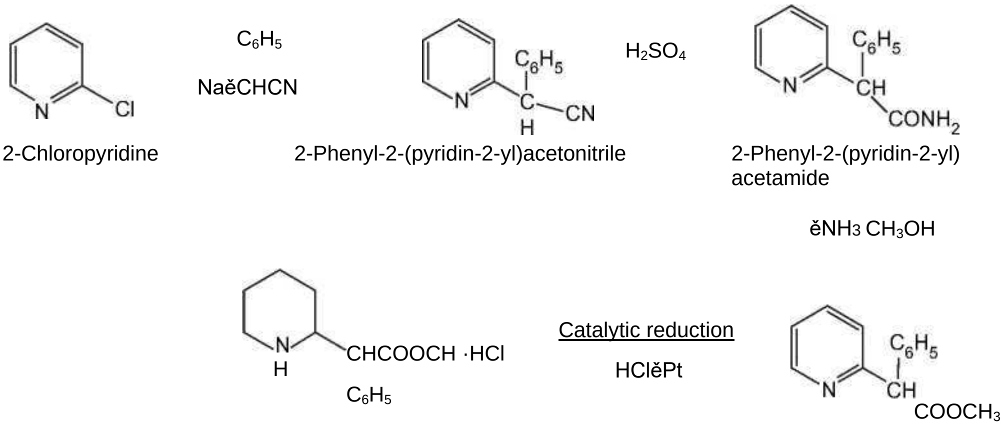
Utilizare: Este folosit ca suprimant apetitului.

Doza: Doza uzuală este de 15-30 mg la micul dejun. **d. Metilfenidat HCI** (Ritalin)



Clorhidrat de 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acetat de metil

Sinteză



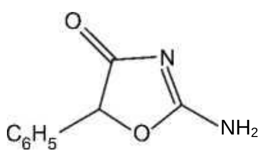
Methylphenidate.HCl 2-fenil-2-(piridin-2-il) acetat de metil

Mod de acțiune: Este asemănător amfetaminei, dar superior în acțiunea sa farmacologică. Crește eliberarea de dopamină și noradrenalina și este util la copiii hipercinetici.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină fină albă, solubilă în apă și puțin solubilă în formă de clor și acetonă. Este folosit ca un puternic stimulent al SNC.

Doza: Doza uzuală pe cale orală sau parenterală este de 10-60 mg/zi.

e. Pemolina

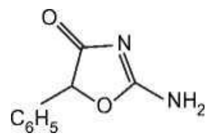


2-amino-5-feniloxazol-4(*5H*)-onă

Sinteză

OH
H2NCNH2
C_6H_5 CH C O Alcoolul
NH Boil
Guanidină
OC_2H_5

2-hidroxi-2-fenilacetat de etil



Pemoline

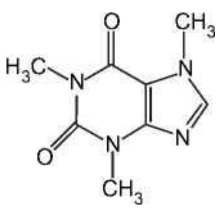
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, ușor solubilă în alcool. Este utilizat în tratarea oboselii cauzate de narcolepsie, depresiei mentale, schizofreniei cronice și ca stimulent ușor la pacienții geriatrici.

Derivați de xantină

Derivații de xantină care se găsesc în mod natural sunt cofeina, teofilina și teobromina. Acești agenți provoacă, în general, o stimulare ușoară a SNC și relaxează mușchii netezi, deci este utilizat în tratamentul astmului. Toți derivații de xantină produc diureză prin creșterea filtrării glomerulare și blocarea reabsorbției tubulare a ionilor de sodiu . Stimulează centrul medular și învinge oboseala.

Mod de acțiune: Acești agenți au o acțiune de stimulare ușoară și cresc secreția de epinefrină și sporesc activitatea neuronală în mai multe zone ale creierului. Acești agenți acționează prin producerea de antagonism al receptorului ade nozină . Adenozina este un neuromodulator, care influențează numeroase funcții în SNC, iar blocarea este responsabilă de stimulare.

a. Cofeină



1,3,7-trimetil-1 *H* -purin-2,6(3H , 7H) -dionă

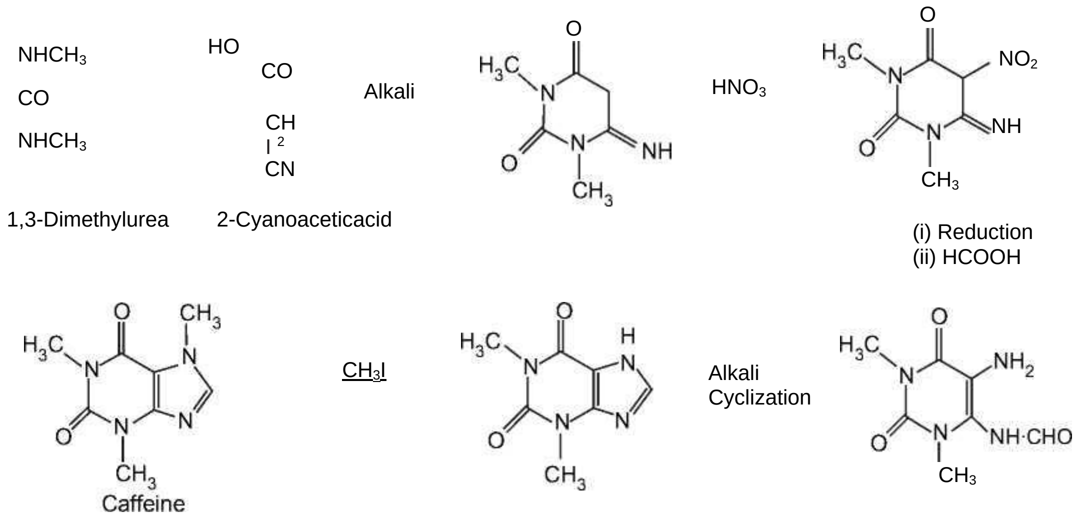
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau cristale albe mătăsoase, se sublimează ușor, puțin solubil în apă, liber solubil în apă clocotită și ușor solubil în etanol. Se dizolvă în soluțiile concentrate de benzoați sau salicilați alcalini. Cofeina acționează asupra centrilor superiori ai SNC și produce o stare de veghe. Stimulează centrul respirator, mărește rata și profunzimea respirației . Acțiunea diuretică a cofeinei este mai slabă decât teofilina. Cofeina este folosită împreună cu ergotamina în tratamentul migrenei.

Test: Se dizolvă proba prin încălzire în acid acetic anhidru. Se lasă să se

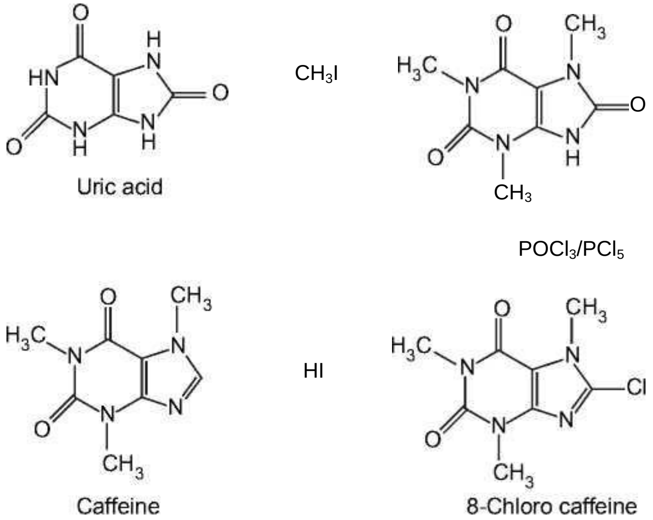
răcească, se adaugă anhidridă acetică și 20 ml de toluen. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Sinteză

Calea I. Din: Dimetiluree și acid cianoacetic

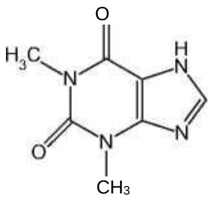


Traseul II. Din: acid uric

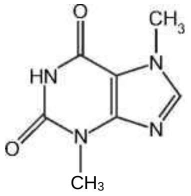


Forme de dozare: tablete de aspirină și cofeină BP, citrat de cafeină injectabil BP, soluție orală de citrat de cafeină BP

b. Teofilina si Teobromina (Theobid, Theopa, Broncordil)



Theophylline



Theobromine

Sinteză: Pot fi sintetizate prin adoptarea căii de mai sus descrise pentru cofeină cu reactivii corespunzători.

i. Hidrat de teofilina

Proprietăți și utilizări: Iese sub formă de pulbere albă, cristalină, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în etanol. Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini, în amoniac și în acizi minerali. Folosit ca inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei (xantina) și în tratamentul obstrucției reversibile a căilor respiratorii.

Test: Se dizolvă proba în apă, se adaugă 0,1 M azotat de argint și se agită. Se adaugă soluție de albastru de bromotimol ca indicator și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doză: Pentru bronhospasm acut: Adult: Ca comprimat convențional: 5 mg/kg la fiecare 6-8 ore. Copil: Ca comprimat convențional: 5 mg/kg la fiecare 4-6 ore. Pentru bronhospasm cronic: Adult: Ca formă de dozare convențională: 300–1000 mg în doze divizate, la fiecare 6–8 ore zilnic. Ca preparate cu eliberare modificată: 175–500 mg la fiecare 12 ore.

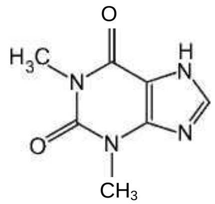
Forme de dozare: Aminofilină injectabilă BP, comprimate de teofilină cu eliberare prelungită BP

ii. Teobromina

Proprietăți și utilizare: Este o pulbere albă, foarte puțin solubilă în apă și în etanol, ușor solubilă în amoniac. Se dizolvă în soluții diluate de hidroxizi alcalini și în acizi minerali. Teobromina este folosită ca diuretic și utilizată în tratamentul anginei pectorale și hipertensiunii arteriale. Este un inhibitor neselectiv al fosfodiestei razelor (xantina) și utilizat în tratamentul obstrucției reversibile a căilor respiratorii.

Test: Se dizolvă proba în apă clocotită, se răcește la 50°C–60°C și se adaugă 0,1 M azotat de argint și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M folosind ca indicator soluție de fenolftaleină, până când se obține o culoare roz.

c. Aminofilină (Aminophyline, Minophyl)



CH NH
. eu 22
CH2NH2

Proprietăți și utilizări: O pulbere albă sau ușor gălbuie, uneori granulară, liber solubilă în apă (soluția devine tulbure prin absorbția dioxidului de carbon), practic insolubilă în etanol. Este utilizat în tratamentul astmului bronșic, acționează ca un inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei și în tratarea - obstrucției reversibile a căilor respiratorii.

Test pentru etilendiamină

Se dizolvă proba în apă, la aceasta se adaugă soluție verde de bromocrezol ca indicator. Se titrează cu acid clorhidric 0,1 M până se obține o culoare verde.

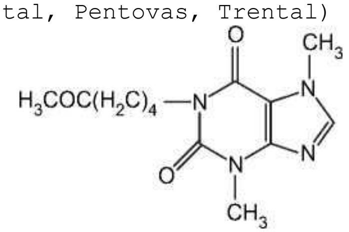
Test pentru teofilină

Se încălzește cantitatea cântărită de probă la masă constantă într-un cuptor la 135°C. Se dizolvă reziduul prin încălzire în apă; se lasă să se răcească, adăugând 0,1 M nitrat de argint și se agită. Se adaugă soluție de albastru de bromotimol ca indicator și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doza: Doza uzuală este orală de 300-600 mg/zi.

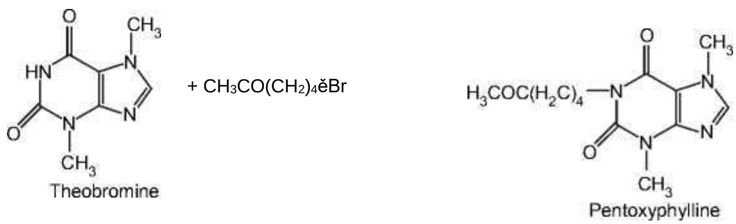
Forme de dozare: Aminofilină injectabilă BP

d. Pentoxifilină (Flexital, Pentovas, Trental)



3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1 *H*- purin-2,6(*3H* , *7H*)-dionă

Sinteză

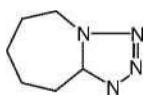


Utilizări: Se utilizează în ameliorarea bronhospasmului în astm.

Doza: Doza uzuală este de 400 mg, de trei ori pe zi, cu mese.

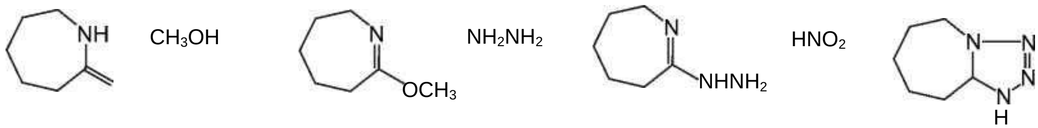
III. Stimulante convulsive

a. Pentilen Tetrazol



5,6,7,8,9,9a-hexahidro-1 *H*- tetrazol [1,5-a]azepină

Synthesis



Azepin-2-one Pentilen tetrazol

Mod de acțiune: Este un puternic stimulent al SNC, despre care se crede că acționează prin depolarizarea directă a neuronilor centrali. Cu toate acestea, a inhibat și acțiunea asupra deschiderilor canalelor GABA. Dozele mici provoacă excitare, dozele mari provoacă convulsii.

Utilizări: Este folosit pentru a induce convulsii la animale pentru a localiza focarele epileptice în conjugare cu electroencefalograful.

b. Strichinina

Mod de actiune: Stimuleaza intregul neuroax cefalorahidian si produce convulsii. Produce convulsii tonico-clonice si simetrice reflexe. Strichinina acționează prin blocarea inhibării postsinaptice produsă de transmițătorul inhibitor de glicină. Unul dintre locații este neurojoncțiunea celulă-motorie Renshaw din măduva spinării prin care se realizează inhibarea mușchilor antagoniști. Datorită inhibării sinaptice, toate impulsurile nervoase se generalizează, rezultând excitație aparentă și convulsii.

c. Picrotoxina

Mod de actiune: Este un convulsivant puternic, produce convulsii clonice spontane si asimetrice. Convulsiile sunt însoțite de vărsături, stimulare respiratorie și vasomotorie. Acționează prin blocarea inhibiției presinaptice mediată de GABA. Cu toate acestea, nu este un antagonist competitiv, el acționează pe locul distinct al receptorilor GABA și previne deschiderea canalului de clorură. Astfel, produce depolarizarea neuronilor și excită sistemul nervos central.

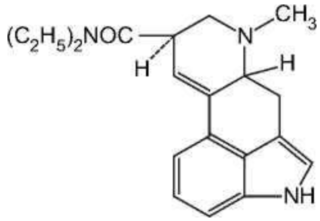
IV. Medicamente psihomimetice

Acestea se caracterizează prin faptul că afectează percepția gândirii și starea de spirit, fără a provoca o stimulare psihomotorie sau depresie marcată.

Aceste medicamente se împart în general în două grupe.

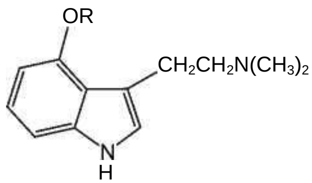
- **Cele cu o asemănare chimică cu neurotransmițătorul cunoscut catecolamină:** Acestea includ LSD și psilocibina, care sunt legate de 5-HT și mescalina care este similară ca structură cu amfetamina.
- **Medicamente care nu au legătură cu neurotransmițătorul monoaminei:** canabis și fenciclidină.

a. Dietilamida acidului lisergic (LSD)



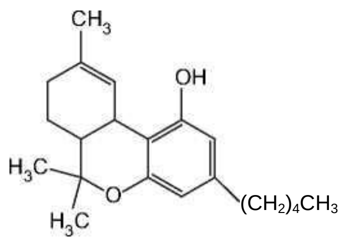
Acidul lisergic precursor chimic se găsește în mod natural în ergot, o creștere microbiană formată din ciuperca *Claviceps prupurea,* care se dezvoltă pe diferite plante ale graminei, de exemplu, LSD-ul de secară este o mole cule chirale, iar izomerul activ fiziologic este (+). Legătura dublă 9, 10 este esențială pentru activitate. LSD este un drog psihomimetic puternic.

b. Psilociabina



Psilocyn R = H
Psilocibina R = $-PO(OH)_2$
Apare la o ciupercă, *Psilocybe maxicena* . Este transformat în psilocină in vivo, ambele au activitate similară cu LSD-ul, dar sunt mult mai puțin puternice.

c. Canabis



Δ^1-Tetrahidrocanabinol (THC/ (sau) Δ^9-THC

Vârfurile înflorite uscate ale plantelor pistilate de *canabis sativa* (moraceac) conțin THC. Medicamentul este utilizat ca deprimant cu senzație de stimulare. OH fenolic este necesar pentru activitate. Produce amețeli și foame crescută. Câteva alte efecte medicinale ale marijuanei includ efectul antigreață (pentru terapia anticanceroasă), anticonvulsivante, relaxantă musculară și tratamentul glaucomului.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Numiţi oricare cinci stimulenţi puternici ai SNC. Scrieţi structurile, denumirea chimică și utilizările acestora.
2. Clasificaţi stimulentele SNC și scrieţi sinteza unui compus puternic din fiecare categorie.
3. Scrieţi o notă despre stimulentele respiratorii
4. Scrieţi structura Propoxifilinei și Aminofilinei. Explicaţi de ce primul are o toleranţă mai bună pe cale orală și intravenoasă decât cel din urmă.
5. Xantinele reprezintă o clasă importantă de stimulente ale SNC. Scrieţi structura, denumirea chimică și utilizările oricăror trei medicamente puternice din această categorie și discutaţi despre sinteza oricăruia dintre ele.
6. Scrieţi sinteza următoarelor medicamente:
   (a) Doxapram
   (b) Nikethamidă
7. Descrieţi sinteza următorilor stimulenţi SNC:
   (i) Fentermină
   (ii) Bemegride
   (iii) Clorhidrat de metilfenidat.
8. Descrieţi o prezentare cuprinzătoare a diferiţilor stimulenţi SNC utilizaţi.
9. Scrieţi o notă despre stimulentele SNC obţinute în mod natural.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică* . Agenţia de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman și Gilman* : *Baza farmacologică a terapiei* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. Fabing HD. „Cele mai noi medicamente analeptice”. *Med Clin North Am* 41(2): 339–551, 1957.
5. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
6. Griffiths MC (ed.). *USAN și Dicționarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc, 1985.
7. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
8. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
9. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York:

Lippincott Williams și Wilkins, 2008.

10. Patrick GL. *O introducere în chimia medicinală* . Oxford, Marea Britanie: Oxford University Press, 2001.

11. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: Pharmaceutical Press, 1997.

Capitolul 8

Analgezice narcotice

INTRODUCERE

Analgezicele sunt agenți care ameliorează durerea acționând central pentru a ridica pragul durerii fără a perturba conștiința sau a modifica alte modalități senzoriale. Anumite analgezice precum aminopirina și zona fenilbuta posedă și proprietăți antiinflamatorii. Astfel de substanțe și compușii de aur sunt utilizați în tratamentul artritei.

Multe medicamente care sunt folosite pentru a calma durerea nu sunt analgezice; anestezicele generale ameliorează durerea prin producerea de inconștiență, anestezicele locale previn durerea prin blocarea fibrelor nervoase periferice, medicamentele antispas ameliorează durerea prin relaxarea mușchilor netezi, iar corticoizii suprarenalii ameliorează durerea asociată cu artrita reumatoidă prin acțiune antiinflamatoare.

Analgezicele sunt clasificate în două mari categorii:

1. Analgezice opioide sau analgezice narcotice (acțiune centrală).
2. Analgezice neopioide (acționând periferic).

Analgezice opioide

Analgezicele opioide sunt medicamente care denotă toate medicamentele naturale, semisintetice și sintetice, care au o acțiune asemănătoare morfinei și anume ameliorarea durerii și deprimarea SNC asociată cu dependența de droguri.

Opiul este un material rășinos maro închis obținut din capsula de mac (*Papaver somniferum*). Are două tipuri de alcaloizi; Derivați de fenantren și derivați de benzoizochinolină. Opiul este cunoscut din 1500 î.Hr. Sreturner, un farmacist, a izolat principiul activ al opiumului în 1806 și l-a numit morfină.

Agenții analgezici narcotici provoacă somn împreună cu efectul lor analgezic. Dacă un narcotic este utilizat pentru o perioadă lungă de timp, acesta poate deveni obișnuit (care provoacă dependență mentală sau psihologică), iar dependența fizică poate duce la reacții adverse de sevraj.

Medicamentele opioide nu sunt folosite doar ca analgezice, ci au și numeroase alte proprietăți utile. De exemplu, morfina este folosită pentru a induce somnul în prezența durerii, a diareei, pentru a suprima tusea și pentru a facilita

anestezia.

Termenul opioid este folosit în general pentru a desemna în mod colectiv medicamentele care se leagă în mod specific la oricare dintre subspeciile receptorilor morfinei și produc acțiuni asemănătoare morfinei. Au tendința de a produce euforie, care este un factor important în proprietatea lor de dependență care limitează utilizarea lor.

Alte limitări includ depresia respiratorie, scăderea motilității gastrointestinale care duce la constipație, creșterea presiunii tractului biliar și prurit din cauza eliberării histaminei.

MODUL GENERAL DE ACȚIUNE

Trei receptori opoizi clasici μ, κ și δ (mu, kappa și delta) au fost studiati pe larg. Recent, a fost identificat un receptor N/OFQ (nociceptin/orfan), o a patra clasă. În plus, multe subtipuri au fost identificate la diferite specii.

Toți acești receptori opoizi μ, κ și δ sunt receptori cuplati cu proteina G situati pe neuronii prejoncționali . Ei exercită modulări inhibitorii prin scăderea eliberării transmițătorului de joncțiune (adică linia noradrena, dopamină, 5HT) și glutamat. Activarea receptorilor opoizi reduce formarea intracelulară de AMPc și deschide canalele K^{+} sau suprimă canalele de Ca^{2+} de tip N dependente de tensiune . Acestea au ca rezultat hiperpolarizarea joncțiunilor sinaptice și scad eliberarea de neurotransmițători.

1. Receptorii Mu (μ) sunt responsabili pentru analgezia supra-spinală mediată de μ_1 și spinală mediată de μ_2 . Depresia respiratorie și reducerea motilității gastrice sunt mediate de subtipurile μ_2 . receptorul μ produce euforie, dependență fizică și mioză.
2. Receptorii Kappa par să medieze analgezia spinală prin subtipurile κ_1 și analgezia supra-spinală prin subtipul κ_3 . Produce depresie respiratorie, disforie, halucinații, mioză, sedare și efecte nicotinice.
3. Activarea receptorilor δ produce analgezie spinală, depresie respiratorie, comportament afectiv, acțiuni de întărire și motilitate GI redusă.

Receptorii σ (sigma) sunt cel mai puțin luați în considerare deoarece nu este nici activat de morfină, nici blocat de naloxonă. Cu toate acestea, anumite analgezice narcotice precum pentazocina, butorfanolul se leagă și produc disforie, acțiuni psihotomimetice, tahicardie și efect halucinogen (Fig. 8.1).

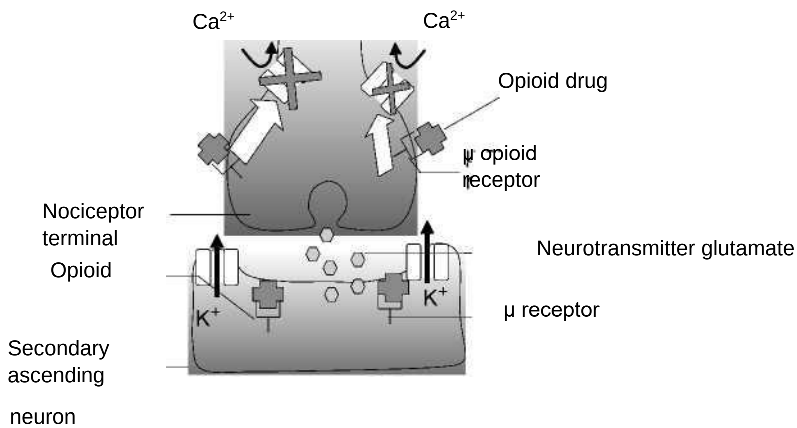


Figura 8.1 Legarea opioidului la receptorii μ asociați canalelor ionice inhibă afluxul ionilor de calciu în terminalul presinaptic și crește fluxul de ioni K^{+} din membrana postsinaptică . Aceasta are ca efect

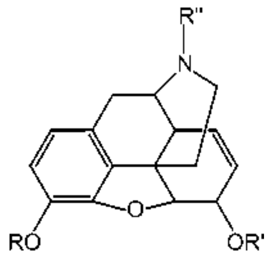
reducerea eliberării neurotransmițătorului glutamat și hiperpolarizarea membranei postsinaptice. Transmiterea sinaptică este inhibată.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

- Managementul durerii acute, cronice și severe ale infarctului miocardic acut, analgezie obstetrică.
- Suprimarea tusei (codeina si dextrometorfan).
- Tratamentul diareei (difenoxilat și loperamidă).
- Managementul edemului pulmonar acut.
- Medicație preoperatorie și agent adjuvant intraoperator în anestezie (fentanil, alfentanil și sufentanil).
- Programe de întreținere pentru dependenți (metadonă).

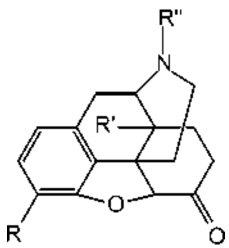
CLASIFICARE

I. Morfina și analogii săi



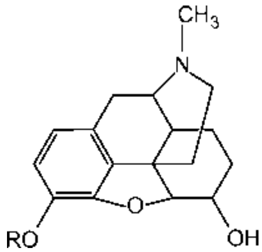
S. Nu.	Nume	R	R'	R''
1	Morfină	– H	– H	$-CH_3$
2	Etil morfină	$-C_2H_5$	– H	$-CH_3$
3	Codeina	$-CH_3$	– H	$-CH_3$
4	Heroina	$-COCH_3$	$-COCH_3$	$-CH_3$
5	Nalorfina	– H	– H	$-CH_2-CH=CH_2$

a. Derivați de hidromorfonă



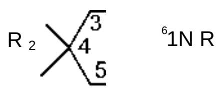
S. Nu.	Nume	R	R'	R"
1	Hidromorfonă	-OH	– H	$-CH_3$
2	Oxy morfon	– H	-OH	$-CH_3$
3	Hidrocodonă	$-OCH_3$	– H	$-CH_3$
4	Oxicodonă	$-OCH_3$	-OH	$-CH_3$

b. Derivați de dihidromorfină



Nume	R
Dihidromorfina	– H
Dihidrocodeină	CH_3

II. Analogii meperidinei



S. Nu.	Numele	R_1	R_2	R_3
1.	Meperidina	$–CH_3$	$–C_6H_5$	$–COOC_2H_5$
2.	Bemidonă	$–CH_3$	$–C_6H_4OH$	$–COOC_2H_5$
3.	Propidona	$–CH_3$	$–C_6H_5$	$–COCH(CH_3)_2$

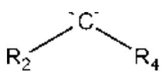
(*Continuare*)

(*Continuare*)

S. Nu.	Nume	R 1	R 2	R 3
4.	Ketobemidonă	–CH3	–C6H4OH	–COC2H5
5.	Anileridină	ěCH 2 ěCH 2 A / NH2	–C6H5	–COC2H5
6.	fentanil	H ěCH2ěC 2 //	– H	COC2H5 /=\ N 4/
7.	Lofentanil	ěCH ěCH 2 2	COOCH 3	COC2H5 /=\ N 4/
8.	Sufentanil	ěCH 2 ěCH 2 — o S	–CH 2 OCH 3	COC2H5 N / A)
9.	Alfentanil	ěCH 2 ěCH 2 O O N 1 NěC 2 H 5 HN / N H	–CH 2 OCH 3	COC2H5 N
10.	Difenoxilat	ěCH 2 ěCH 2 C (Ph)2	–C6H5	–COOC 2 H 5
11.	Lopramidă	ěCH 2 ěCH 2 CN C (Ph) 2 (CN (CH3) 2 (O	– C6H4Cl	-OH

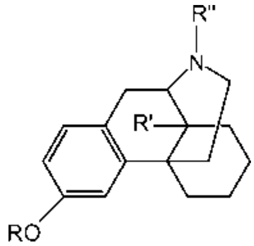
III. Analogii de metadonă

R1R3



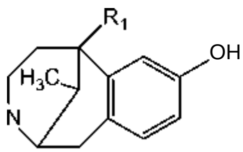
S.Nr	Medicament	R_1	R_2	R_3	R_4
1.	Metadonă	– Ph	– Ph	–COC2H5	ěCH 2 ěCHěN CH 3 CH 3 CH 3
2.	izometadona	– Ph	– Ph	–COC2H5	ěCHěCH 2 ěN CH 3 CH 3 CH 3
3.	Normetadona	– Ph	– Ph	–COC2H5	ěCH 2 ěCH 2 ěN CH 3 CH 3
4.	Alfa acetil metadonă	– Ph	– Ph	ěCHěC 2 H 5 OCOCH 3	ěCH 2 ěCHěN CH 3 CH 3 CH 3
5.	Dipanone	– Ph	– Ph	-COC2H5	ěH 2 C 2 N H3C
6.	Dextromoramidă	– Ph	– Ph	ěCO N	O / —N ěCH CH 3
7.	Fenadoxonă	– Ph	– Ph	–COC2H5	ěH C 2 N O H 3 C \ ___
8.	Propoxifen	– Ph	–CH2 - C6H5	–COC2H5	ěCHěCH 2 ěN CH 3 CH 3 CH 3

IV. Analogii morfinanului



Nume	R	R'	R''
(i) tartarat de levorfanol	– H	– H	$-CH_3$
(ii) tartarat de butorfanol	– H	-OH	H2C — ô
(iii) Dextrometorfan	$-CH_3$	– H	$-CH_3$

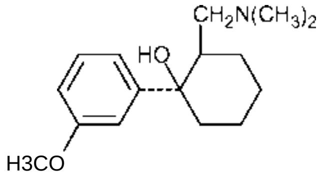
V. Analogi morfani sau derivați de benzazocină



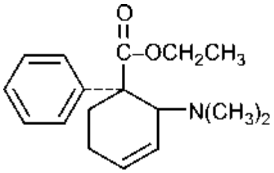
R

S.nr	Nume	R	R 1
1	Pentazocină	$-CH_2-CH=C(CH_3)_2$	$-CH_3$
2	Fenazocaina	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	$-CH_3$
3	Ciclazocină	ěCH 2 -d	$-CH_3$
4	Ketazocină	ěCH 2 -d	= O
5	Metazocina	$-CH_3$	$-CH_3$

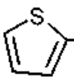
VI. Diverse a. tramadol



b. Tilidină



c. Sufentanil



CH 2 CH 2
ěN

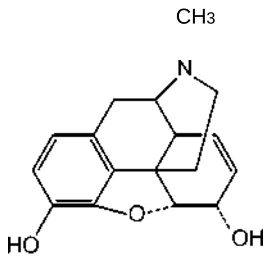
CH 2 OCH 3
NCOCH 2 CH
3
C6H5

d. Nexeridină

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

1. Analogii morfinei

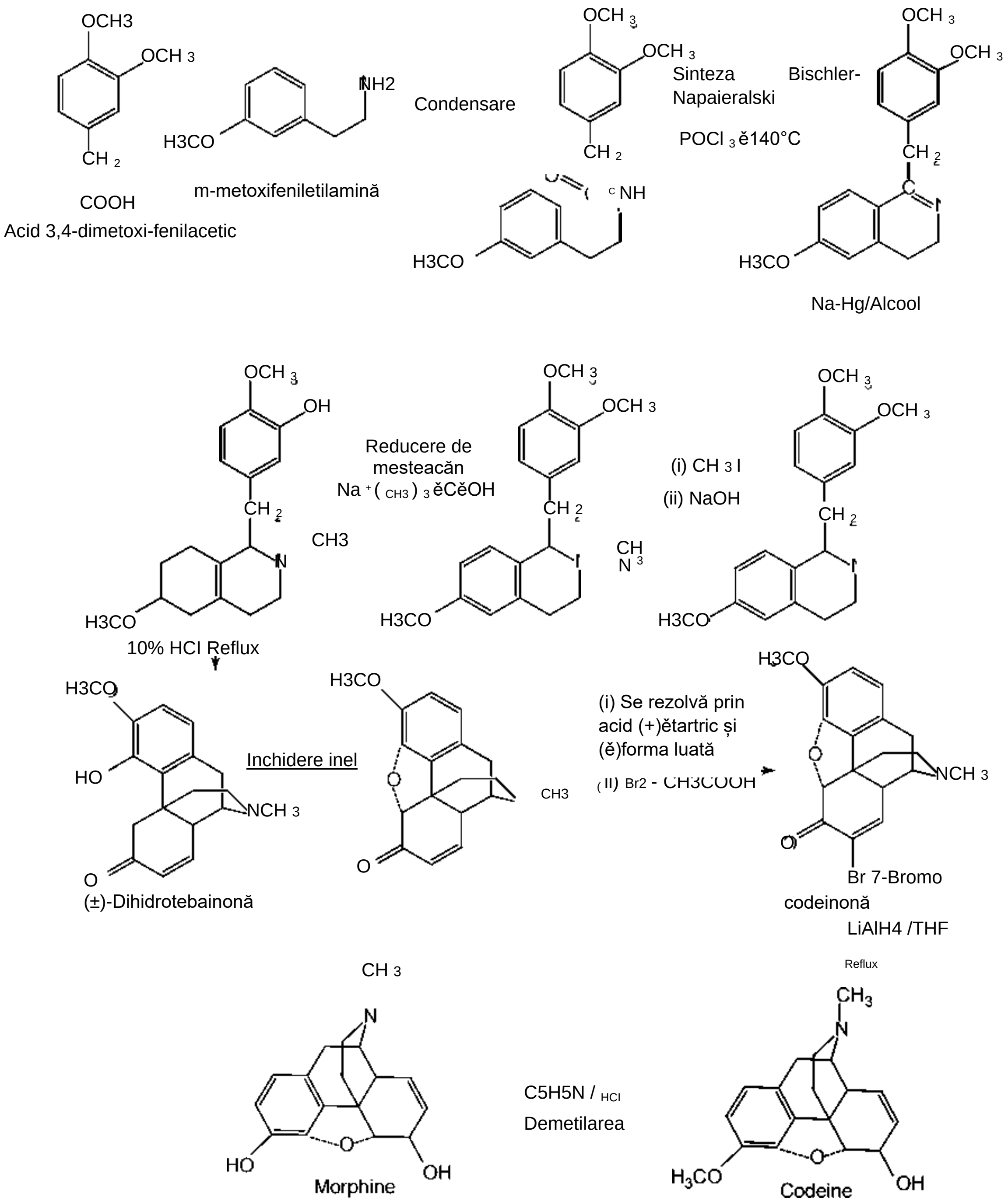
a. Morfina (Duraphine)



Metabolizarea morfinei: Morfina este conjugată de enzima hepatică în poziţia fenolică (3-OH) la metabolitul 3-glucuronid. Glucuronidarea morfinei conduce, de asemenea, la *N* -demetilarea la normorfină, care are o activitate scăzută a opioidului și suferă conjugarea cu N și O și excretată. Compușii cu grupări *N -alchil mai mari decât metilul sunt N* –dealchilați ca cale principală de inactivare.

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă sau ace incolore, mătăsoase sau mase cubice, eflorescente în atmosferă uscată. Solubil în apă, ușor solubil în etanol și insolubil în toluen. Este folosit ca agonist și analgezic al receptorilor opioizi.

Sinteză


OCH3
OCH 3
CH 2
COOH
Acid 3,4-dimetoxi-fenilacetic
NH2
H3CO
m-metoxifeniletilamină
Condensare
Sinteza Napaieralski
Bischler-
POCl 3 ě140°C
Na-Hg/Alcool
OH
CH3
Reducere de mesteacăn
Na + (CH3) 3 ěCěOH
(i) CH 3 I
(ii) NaOH
10% HCl Reflux
HO
Inchidere inel
NCH 3
(±)-Dihidrotebainonă
(i) Se rezolvă prin acid (+)ětartric și (ě)forma luată
(ii) Br2 - CH3COOH
Br 7-Bromo codeinonă
LiAlH4 /THF
Reflux
CH 3
C5H5N / HCl
Demetilarea
Morphine
Codeine

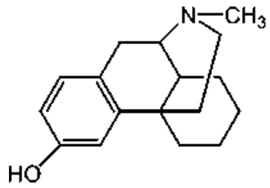
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și etanol. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

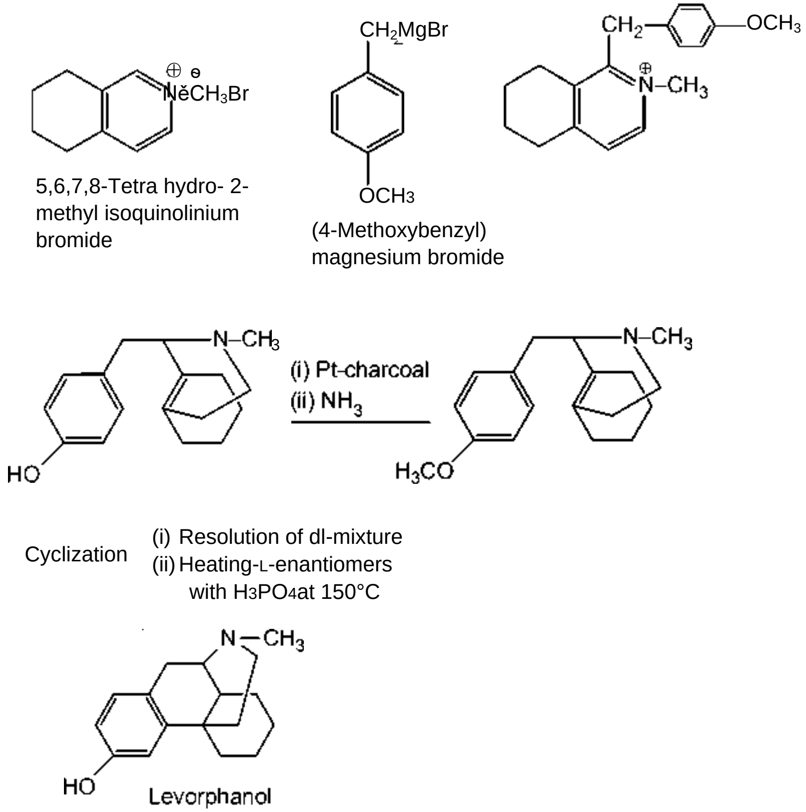
Doza: Doza orală uzuală pentru adulți este de 10 până la 30 mg de 6 ori/zi.

Forme de dozare: cloroform și tinctură de morfină IP, BP, supozitoare de morfină IP, BP, injectare de sulfat de morfină IP

b. Levorfanol (Levo-Dromoran)



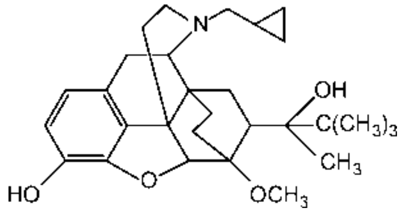
Sinteză



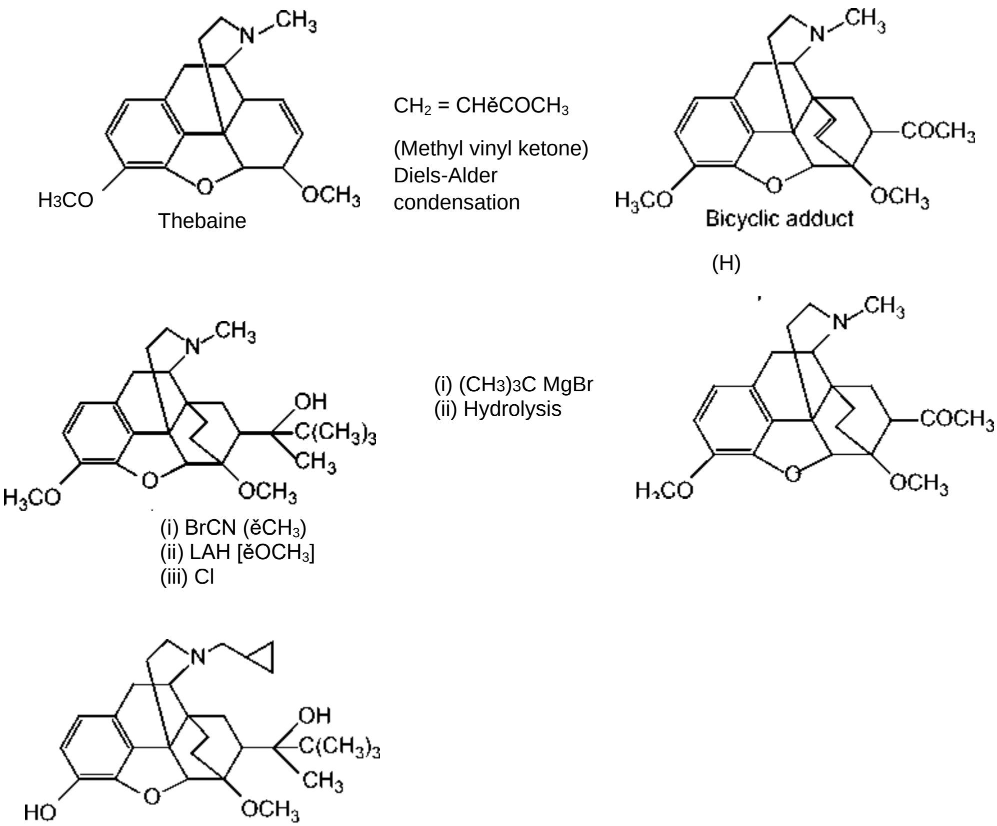
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, inodoră, solubilă în apă și alcool, insolubilă în cloroform și eter. Este un analgezic narcotic puternic, având acțiuni și structură similare cu cea a morfinei. Este utilizat eficient pentru gestionarea durerii atât moderate, cât și severe. Izomerul *d* prezintă proprietăți antitusive.

Doză: pe cale orală pentru dureri severe, 1,5 până la 4,5 mg de 1 sau 2 ori pe zi; prin SC, IM, doza unică uzuală este de 2 până la 4 mg.

c. Buprenorfina (Tidigesic, Norphin, Buprinor)



Sinteză



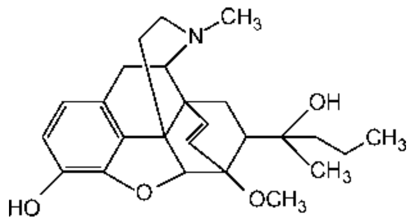
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă. Insolubil în ciclohexan, puțin solubil în apă, liber solubil în metanol și alcool. Buprenorfina este o moleculă mai complexă decât morfina, care ar interacționa cu receptorul opioid (analgezic) și din cauza structurii sale complexe nu ar interacționa cu alți receptori care produc efecte secundare și este folosită ca analgezic puternic.

Test: Se dizolvă substanța în acid acetic anhidru și se adaugă la aceasta anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

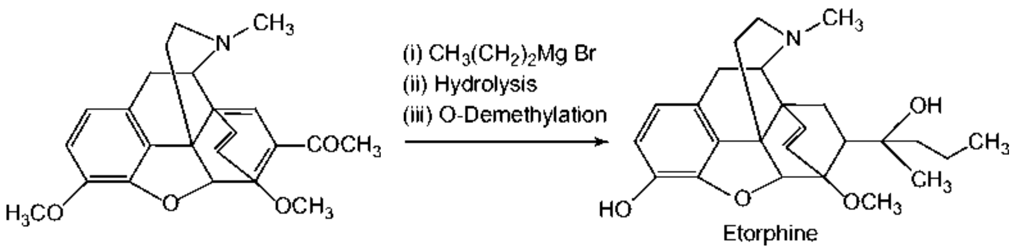
Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 0,3 mg IM la fiecare 6 ore.

d. Etorfina



Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere microcristalină albă sau aproape albă, foarte puțin solubilă în cloroform , insolubilă în eter, puțin solubilă în apă și în etanol. Etorfina este de mii de ori mai puternică decât morfina, ceea ce ar putea fi interpretat ca având o potrivire mai bună sau mai strânsă la receptori. Este folosit în primul rând în medicina veterinară pentru imobilizarea animalelor mari.

Preparate: Etorfină și Acepromazină injectabilă BP, Etorfină și Levomepromazină injectabilă BP

Test: Testat prin titrare neapoasă, la o soluție dintr-o probă, se adaugă soluție

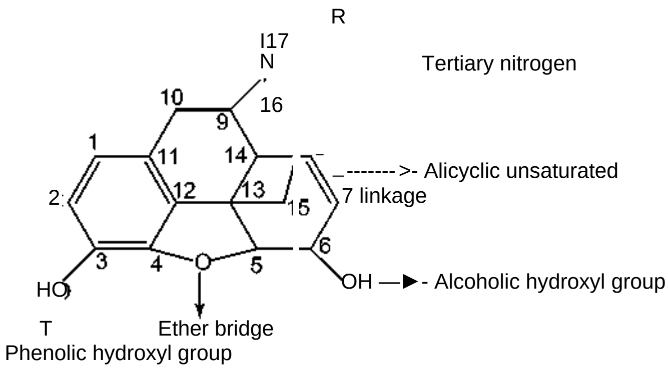
de acetat de mercur (II) și se titează față de acid percloric 0,1 M, folosind soluție de cristal violet ca indicator.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

SAR de morfină

SAR de morfină a fost studiat de

1. Modificarea inelului aliciclic
2. Modificarea inelului aromatic
3. Modificarea 3 ° Azot



1. Modificarea inelului aliciclic

- Gruparea hidroxil alcoolică la C-6 când este metilată, esterificată, oxidată, îndepărtată sau înlocuită cu activitatea analgezică cu halogen, precum și toxicitatea compusului au crescut.
- Reducerea grupării C-6 ceto la C-6 β hidroxil în oximorfonă dă Nalbupină, prezintă acțiune antag onistă a receptorilor μ.
- Saturația dublei legături la poziția C-7 dă un compus mai puternic. Exemple, dihidromorfină și dihidrocodeină.
- 14 β hidroxil îmbunătățește în general proprietățile agoniste μ și scade activitatea antitusivă. Cu toate acestea, activitatea variază în funcție de substituția generală a structurii.
- Legătura dintre C-6 și C-14 prin legătura etilenă dă derivați puternici.
- Reacția tebainei cu dienofilul (adică reacția arinului lui Diel) are ca rezultat 6, 14 derivați de endo eteno tetrahidro tebaină, care sunt numiți în mod obișnuit „oripavine”. Unele oripavine sunt agoniste μ extrem de puternice, de exemplu, Etorfina și Buprenorfina sunt cele mai cunoscute. Acești derivați sunt de aproximativ o mie de ori mai puternici decât morfina ca agonist μ.

2. Modificarea inelului fenil

- Un inel fenil aromatic este esențial pentru activitate.
- Modificarea grupării hidroxil fenolice scade activitatea.
- Orice altă substituție pe ciclul fenil scade activitatea.

3. Modificarea azotului de 3 °

- O amină terțiară este de obicei necesară pentru o activitate bună a

opioidelor.

- Mărimea substituției N poate dicta potența compușilor și agoniștii săi și proprietatea sa antagonistă inversă.

- Substituția *cu N* -metil are o proprietate agonistă bună, atunci când mărirea dimensiunii substituției cu 3-5 atomi de carbon are ca rezultat activitate antagonistă. Substituent și mai mare pe N revine în urmă proprietățile opioidelor, de exemplu, substituția *N -fenil etil este de zece ori mai puternică decât grupările N* – metil.
- *N* -alil și *N* -cicloalchil conduce la proprietatea antagonistă a narcoticului.

4. Pod de epoxid

- Îndepărtarea punții de epoxid 3,4 din structura morfinei are ca rezultat compusul care este denumit morfinani.
- Morfinanii sunt preparați sintetic. Deoarece procedura de sinteză a produs compusul este un amestec mic de rasă, numai izomerul levo posedă activitate opioid, în timp ce izomerul dextro are activitate antitusiv utilă, de exemplu, Levorfanol și Butorfanol.
- Levorfanolul este un analgezic mai puternic decât morfina.

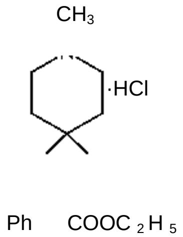
Rezumatul SAR al analogilor de morfină este prezentat mai jos:

Grupul funcțional	Modificare	Efecte observate
Hidroxil fenolic –OH	(i) –OH–H (ii)–OH la –$COCH_3$ (iii) –OH la OCH_3 (iv) OH până la OC_2H_5 (v) OH la ěO л 2 N к/ O	Efect mai puțin analgezic Efect mai puțin analgezic Efect mai puțin analgezic Efect mai puțin analgezic Efect mai puțin analgezic
Hidroxil-OH alcoolic	(i) OH până la OCH_3 (ii) OH până la OC_2H_5 (iii) OH la $OCOCH_3$ (iv) OH la = O (v) OH la H	Mai activ decât morfina Mai activ decât morfina Mai activ decât morfina Mai puțin activ decât morfina Mai activ decât morfina
Alicyclic Unsaturated Linkage –CH = CH–	–CH = CH la – CH_2–CH_2	Mai activ decât morfina
Tertiary nitrogen N CH$_3$	(i) N–CH3 până la NH (ii) N– CH_3 la N – CH_2 –CH2 –Ph (iii) N–CH3 până la *N* -alil, propil	Less active than morphine More active than morphine Morphine antagonist

1. Analogii meperidinei

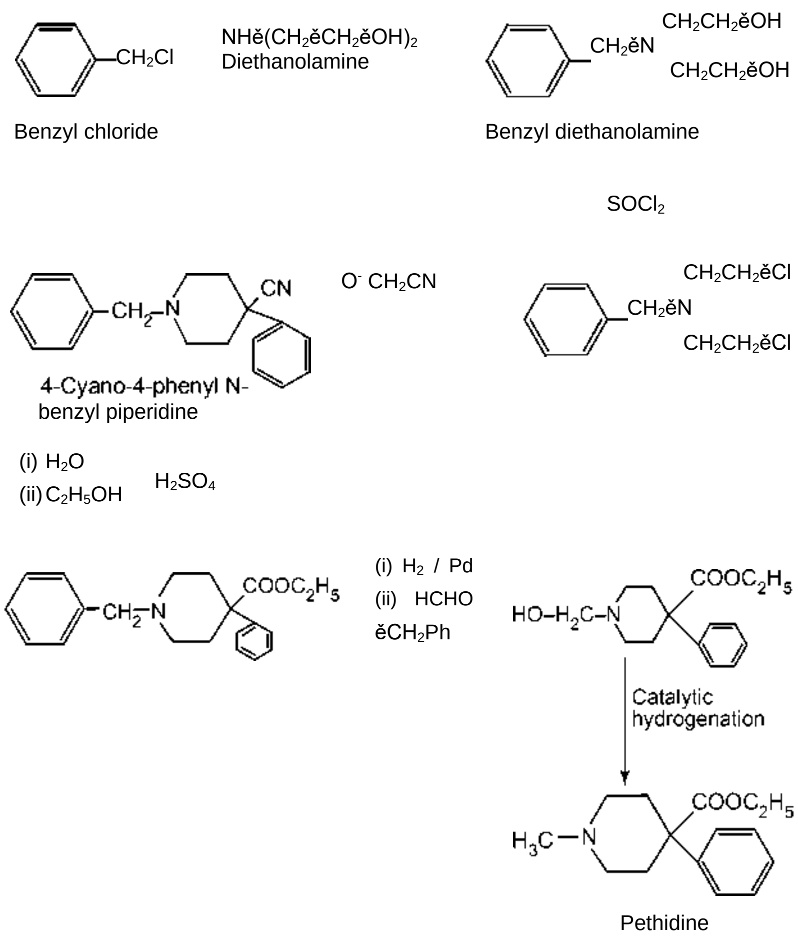
Metabolism: Analogii meperidinei (petidină) au ca rezultat un metabolism rapid. Esteraza scindează legătura esterică pentru a lăsa derivații 4-carboxilați inactivi. Ele suferă, de asemenea, *N*-demetilare pentru a da normeperidină.

o. Clorhidrat de petidină (Meperidină HCI, Denerol, Mepadin)

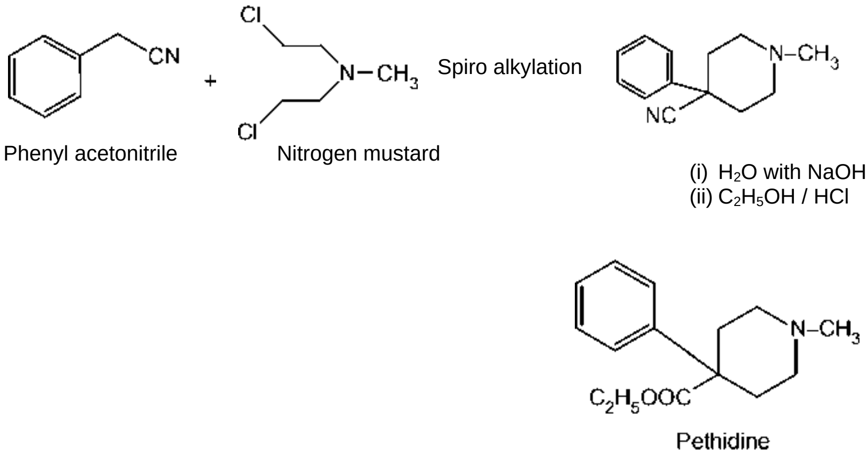


4-Etoxi carbonil-1-metil-4-fenil piperidină

Sinteză
Traseul I. De la: Clorura de benzil



Calea II. Din: Fenil acetonitril



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă și liber solubilă în alcool. Poate fi utilizat pentru ameliorarea unei varietăți de dureri moderate până la severe, inclusiv durerea travaliului și durerea postoperatorie. Petidina are acțiune asemănătoare atropinei asupra mușchilor netezi. Este utilizat în mod normal pentru a induce atât sedarea, cât și analgezia simultan.

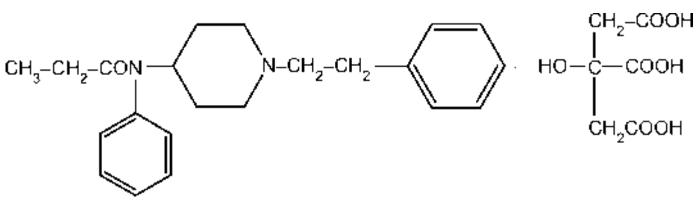
Test: Se dizolvă substanța în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 50 până la 100 mg IM Ocazional administrată pe cale orală.

Forme de dozare: Petidină HCI injectabilă IP Petidină HCI comprimate IP Petidină injectabilă BP, Petidină comprimate BP

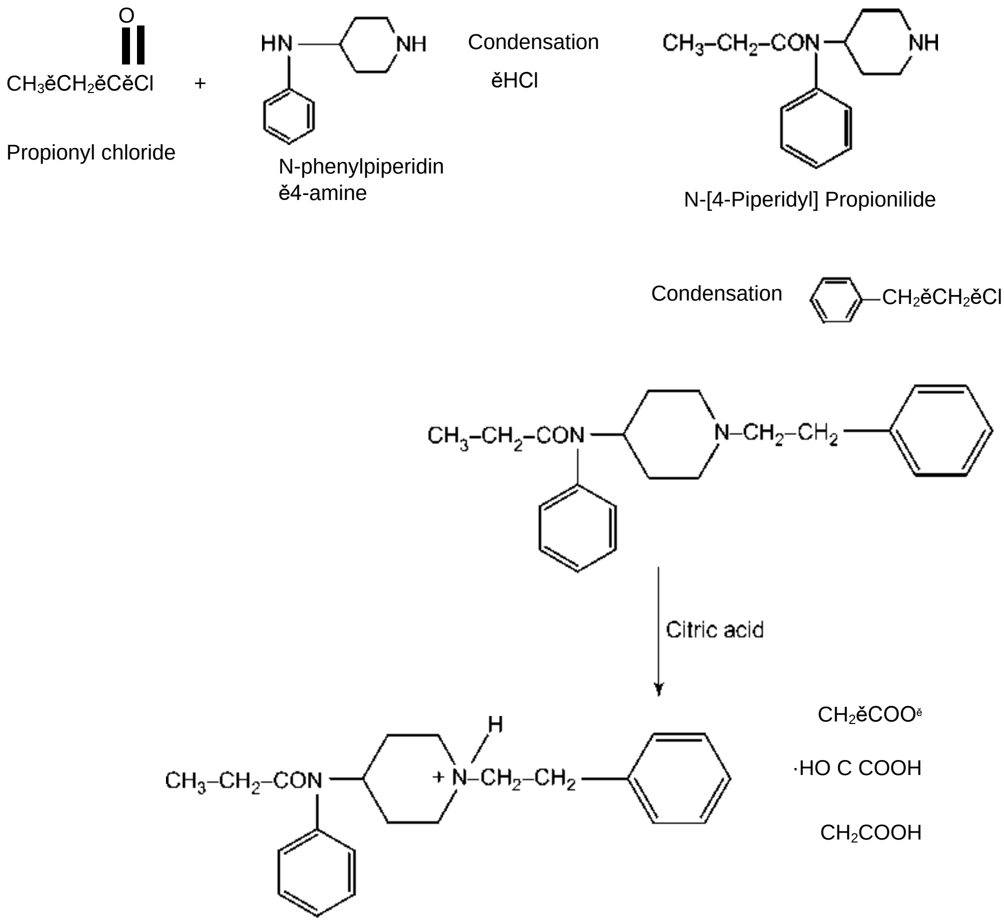
Citrat de fentanil (Durogesic)



N-Phenyl N-[1-(2-phenyl ethyl)-4 piperidinyl] propanamide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă solubilă în apă, liber solubilă în metanol și puțin solubilă în alcool. Fentanilul este legat de petidină și, de asemenea, de anilide bazice cu proprietăți analgezice și se caracterizează prin potență ridicată, debut rapid și durată scurtă de acțiune. Este un narcotic puternic

Synthesis



Fentanyl citrate

analgezic folosit pentru stoparea durerii și poate fi, de asemenea, utilizat ca adjuvant pentru toate astfel de medicamente utilizate în principal pentru

anestezia regională și generală .

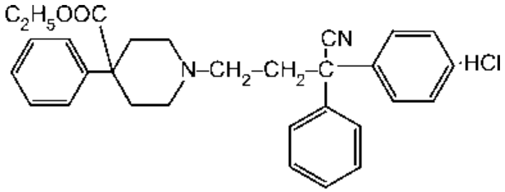
Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de 1 volum de acid acetic anhidru și 7 volume de metil etil cetonă. Se titrează cu acid percloric 0,1 M folosind soluție de naftolbenzeină ca indicator.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Doză: Prin IM în medicație preoperatorie 0,05 până la 0,1 mg, cu 30 până la 60 de minute înainte de tratamentul chirurgical, pentru acțiune analgezică rapidă, 0,05 până la 0,1 mg pe IV.

Forme de dozare: fentanil injectabil BP

c. Clorhidrat de difenoxilat



1-(3-ciano-3,3-difenil propil)-4-fenil-4-piperidin etil carboxilat

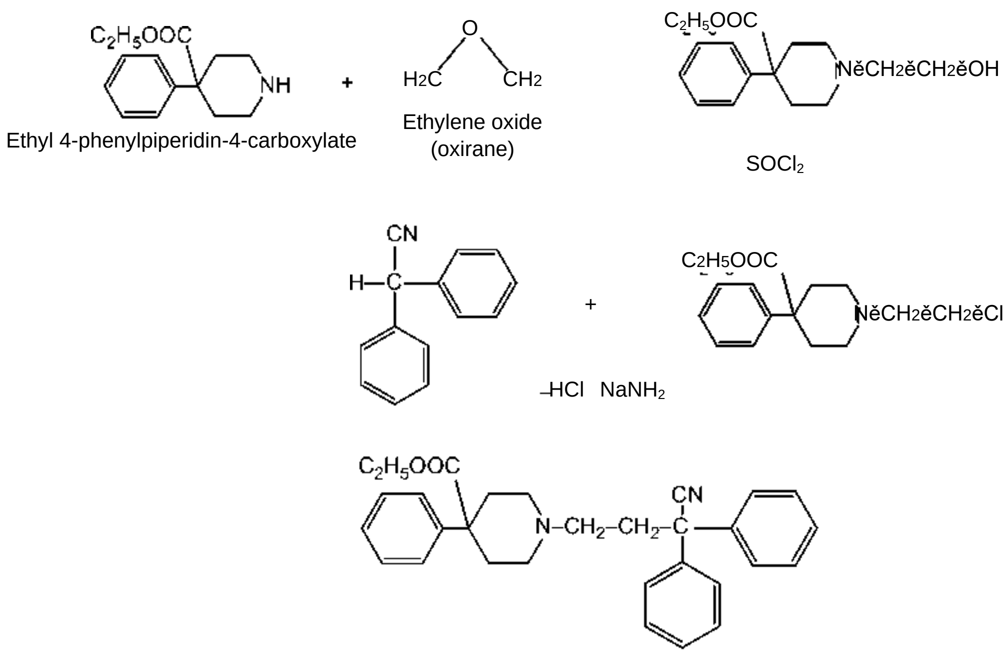
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, puțin solubilă în alcool, foarte puțin solubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen. Este un analog sintetic al petidinei cu o anumită activitate analgezică, dar este utilizat în principal în tratamentul diareei asociate cu gastroenteritei , colon iritabil, infecții acute, hipermotilitate, colită ulceroasă și, uneori, chiar și în intoxicațiile alimentare .

Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu etanolic 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

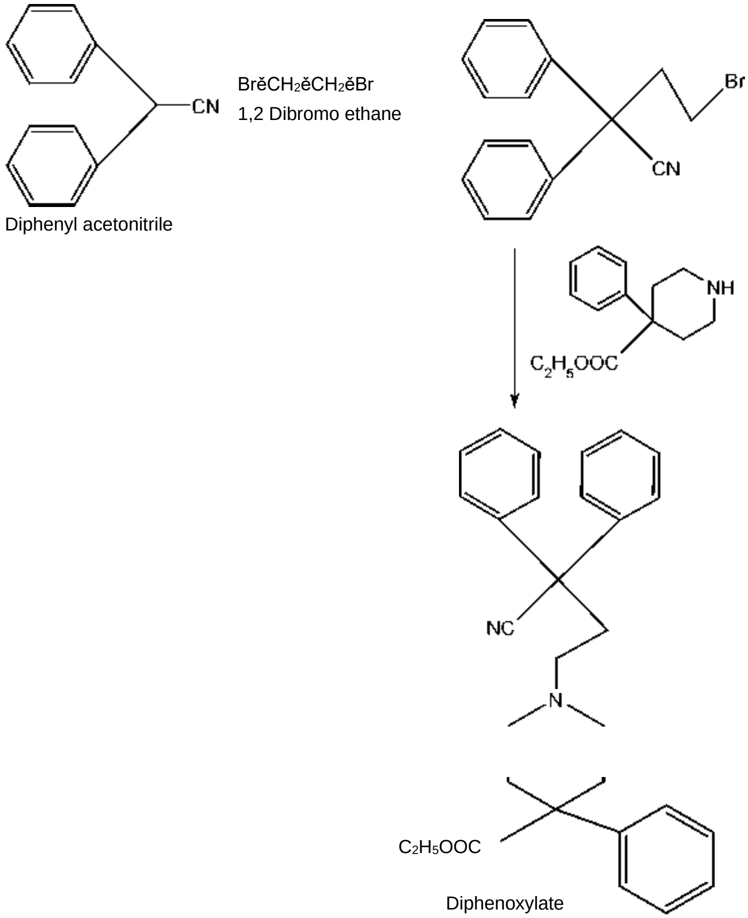
Sinteză

Calea I. Din: etil-4-fenil piperidin-4-carboxilat

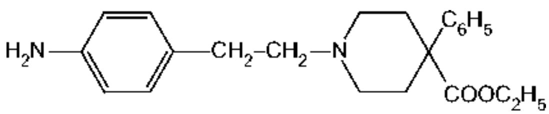


Diphenoxylate

Traseul II. De la: Difenilacetonitril



d. Anileridină



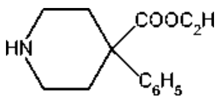
Ester etilic al acidului 1-[2-(4-amino fenil) etil]-4-fenil-4-piperidin carboxilic

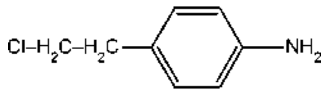
Proprietăți și utilizări: Este un analgezic narcotic, având structură chimică înrudită cu cea a petidinei.
Anileridina este mai activă decât merperidina și are aceleași utilizări și limitări.

Doza: Doza orală uzuală este de 25 mg la fiecare 6 ore.

Sinteză

Calea I. Din: 4-fenil piperidin-4-etil



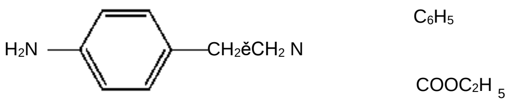


carboxilat

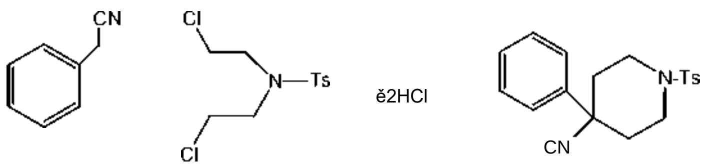
4- Acid fenil-piperidin-4-etil carboxilic   Para amino phenyl ethyl chloride

Anileridină

Condensation ěHCl

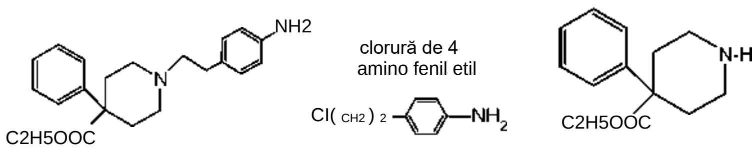


Traseul II. Din: cianura de benzil sau 2-fenilacetonitril



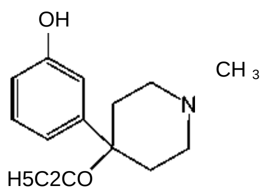
Muștar cu 2-fenilacetonitril p-Toulensulfonil Azot

(i)NaOH
(ii) EtOH/HCl



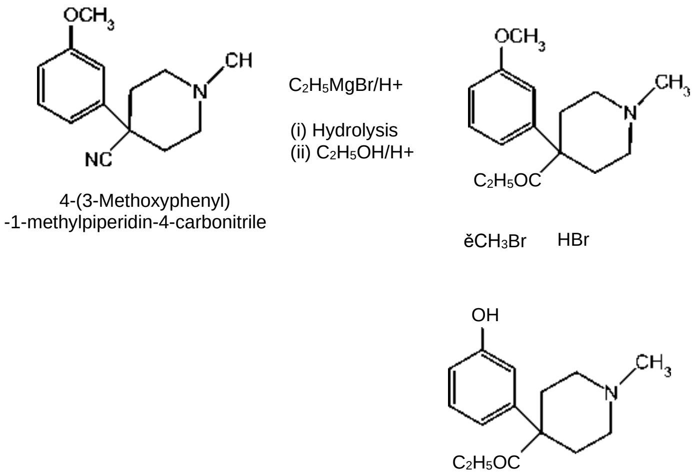
Anileridină

e. Ketobemidonă



1-(4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methylpiperidin-4-yl)propan-1-one

Sinteză

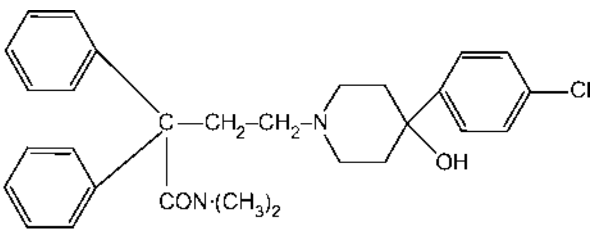


Ketobemidone

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în alcool, ușor solubilă în clorură de metilen și liber solubilă în apă. Folosit ca agonist și analgezic al receptorilor opioizi.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și 50 ml de alcool. Efectuați titrarea potentiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

f. Loperamidă



4-((4-Clorfenil) hidroxi-1-((3- *N* , *N*- dimetilamino carbonil)1,1-difenil)propilpiperidină

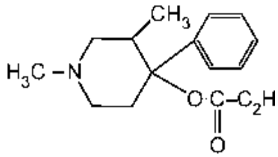
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, ușor solubilă în apă, liber solubilă în alcool și metanol. Este utilizat ca un derivat sigur și eficient de opioid cu opioid µ periferic și slabă proprietate anti-colinergică.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M, se efectuează titrare potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: Loperamid capsule BP

g. Alfaprodina



1,3-dimetil-4-fenil-4-(piperidină) propanoat

Utilizări: Este un analgezic eficient asemănător meperidinei.

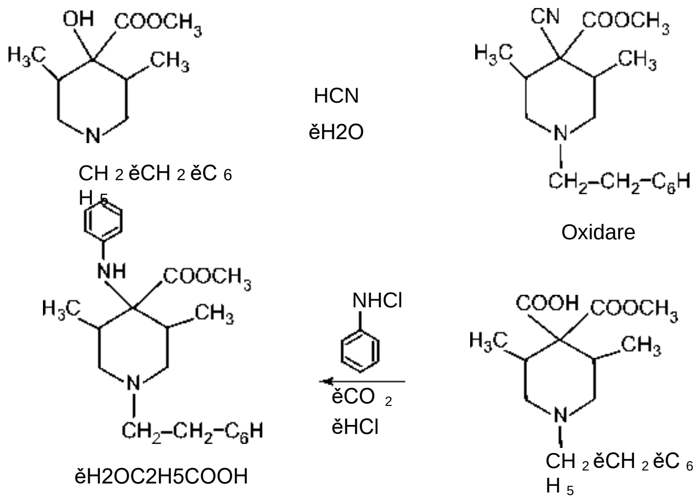
h. Lofentanil

2 O
H3COOC N CC2H5
H3CCH3

N

CH2CH2C6H
5

Sinteză



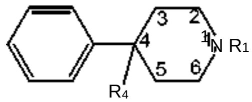
ěH2OC2H5COOH

9 O
H3COOC N CC2H5
H3CCH3

N

CH2CH2C6H
5 Lofentanil

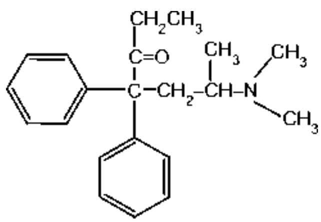
SAR a analogilor meperidinei



- Plasarea grupării *m*-hidroxil pe inelul fenil crește activitatea. Efectul este mai semnificativ asupra compusului ceto decât asupra piridinei.
- Înlocuirea grupării carbetoxi în meperidină cu gruparea aciloxi asigură o activitate analgezică și spasmolitică mai bună (alfa prodină).
- Prezența grupării fenil și ester în poziția a 4 -a a 1-metilpiperdinei are ca rezultat o activitate optimă.
- Înlocuirea grupării C-4 fenil a meperidinei cu hidrogen, alchil, alte grupări arii, aralchil și heterociclice reduce activitatea analgezică.
- Înlocuirea grupării fenil cu derivați fenil etil este considerată a fi de aproximativ trei ori mai activă decât meperidina. Analogul amino, anileridina este de aproximativ patru ori mai activ.
- Contracția inelului piperidien la pirolidină dă un compus mai activ, dar provoacă răspundere pentru abuz. De exemplu, alfaprodină și procilidină.
- Mărirea inelului piperidinic la o hexa hidroazepină cu 7 atomi produce compuși activi cu incidență scăzută a efectelor secundare. De exemplu, Propeptazina.
- Analogul metil C-3 cu o grupare ester în poziția C-4, cum ar fi lofentanilul, de 8400 de ori mai puternic decât meperidina ca analgezic.
- În fentanil, grupările fenil și acil sunt separate de azot. Este de 50 de ori mai puternic decât morfina, cu efecte secundare minime. Durata sa scurtă de acțiune îl face potrivit pentru utilizare în anestezie.
- analogul *p*-clor (loperamidă) se leagă de receptorii de opiacee din creier, dar nu poate pătrunde suficient în bariera hemato-encefalică pentru a produce analgezie.
- Difenoxilat, un hibrid structural de tip meperidină și metadonă, lipsit de activități analgezice. Este eficient ca spasmolitic intestinal și este utilizat în tratamentul diareei.

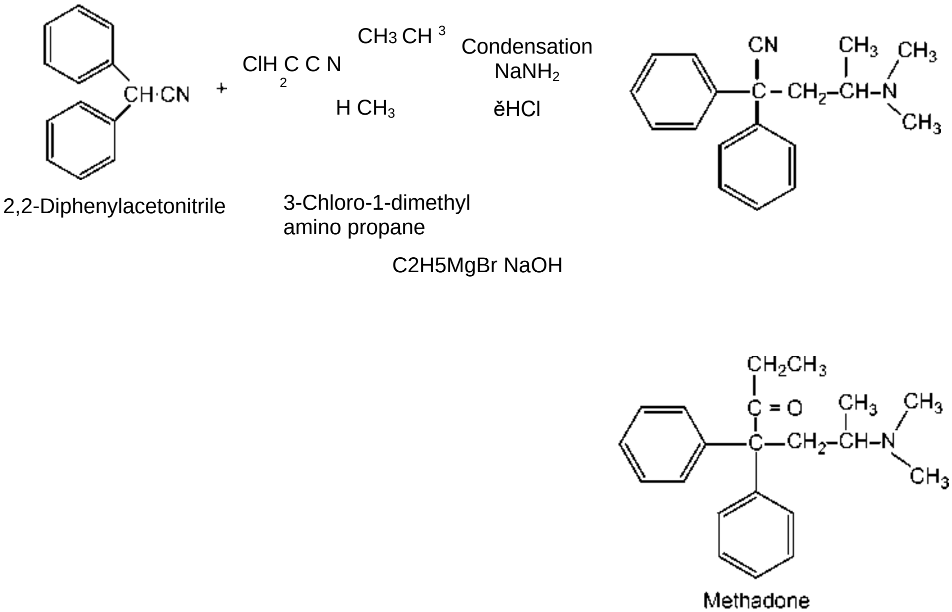
111. Analogii de metadonă

o. Metadonă



6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-onă

Synthesis



Metabolizare: Metadona se metabolizează pentru a forma un α -dinormethadol și dinor- L - α -acetilmetadol activ (LAAM), apoi este supusă *N*-demetilării pentru a forma pirolidine și piroline inactive care sunt excretate în urină.

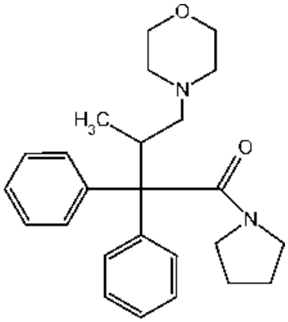
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în etanol și solubilă în apă. Chiar și metadona, care arată structural diferit de alți agoniști opioizi, are forţe sterice care produc o configuraţie care seamănă foarte mult cu agoniştii opioizi. Metadona este mai activă și mai toxică decât morfina. Poate fi folosit pentru ameliorarea multor tipuri de dureri. În plus, este folosit ca tratament substitut narcotic deoarece previne sindromul de abstinență la morfină. Toxicitatea metadonei este de trei până la zece ori mai mare decât a morfinei, dar efectul său analgezic este de două ori mai mare decât cel al morfinei și de zece ori mai mare decât cel al meperidinei.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și etanol anhidru utilizând hidroxid de sodiu 0,1 M pentru a efectua titrarea potențiometrică.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

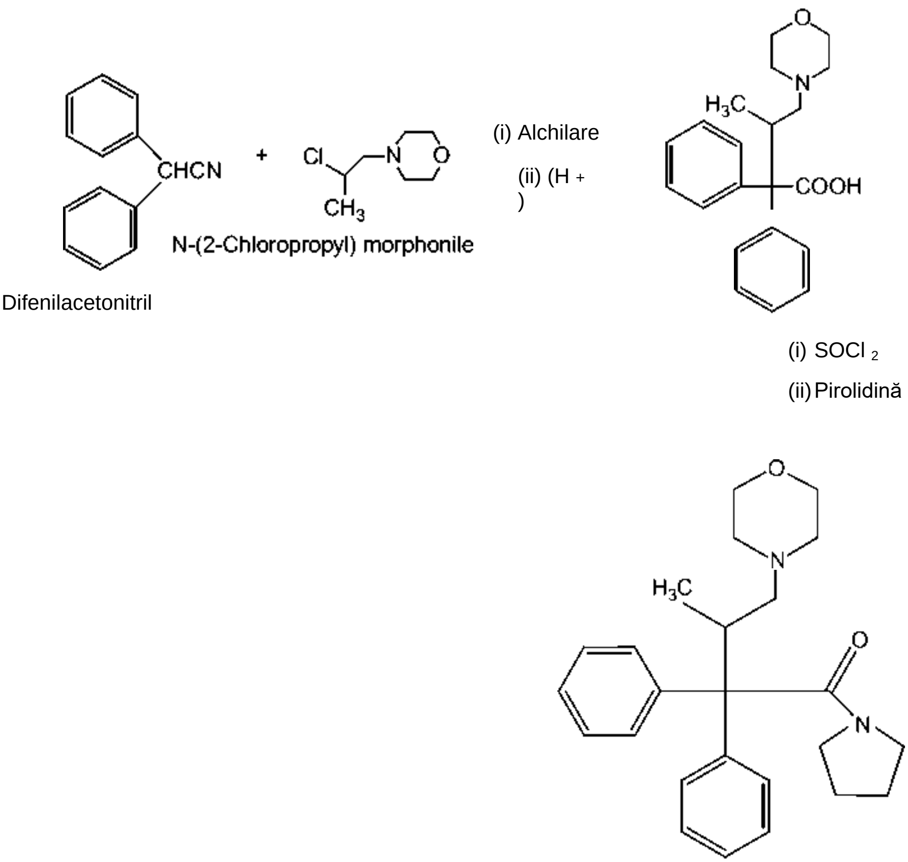
Forme de dozare: Metadonă HCI injectabilă IP, Metadonă HCI comprimate IP, Metadonă injectabilă BP, Metadonă Linctus BP, Metadonă soluție orală (1 mg/ml), BP, Metadonă comprimate BP

b. Dextromoramidă



3-Metil-4-morfolino-2, 2-difenil-1-(pirolidin-1-il)butan-1-onă

Sinteză



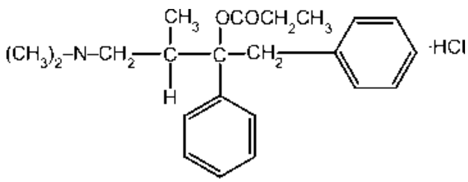
Dextromoramidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă amorfă sau cristalină, solubilă în apă și puțin solubilă în alcool. Folosit ca agonist al receptorilor opioizi și, prin urmare, acționează ca un analgezic.

Analiză: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titrează cu acid percloric 0,05 M folosind soluție de naftol-benzeină ca indicator.

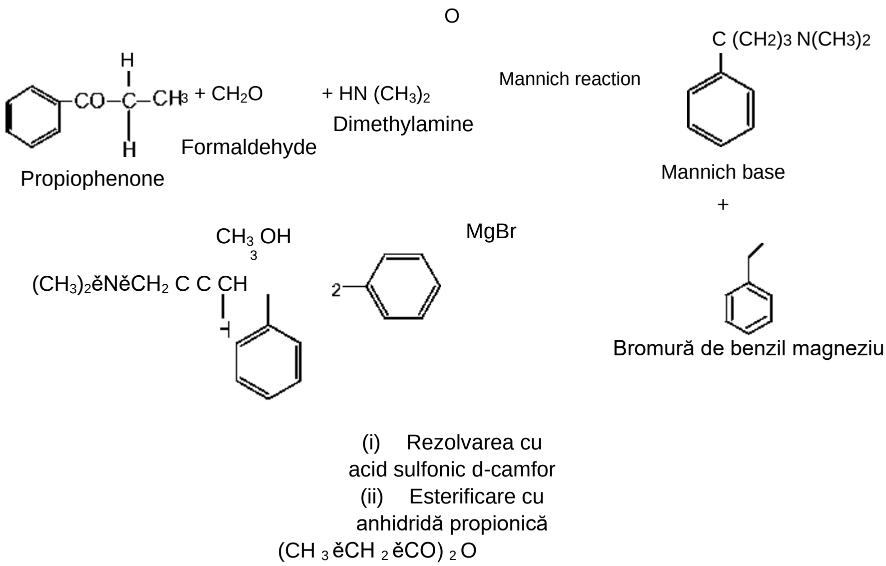
Forme de dozare: Dextromoramidă comprimate BP

c. Dextropropoxifen (clorhidrat de propoxifen, Neurovon, Proxytab, Spasma Neurovon)

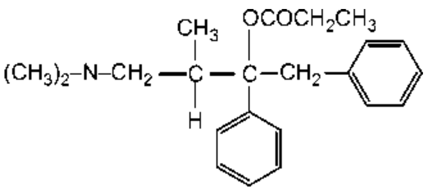


Ester clorhidrat de 4-(dimetil amino)-3-metil-1,2-difenil-2-butanolpropionat

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, foarte



Dextropropoxyphene

solubilă în apă și liber solubilă în alcool. Nu are acțiune antiinflamatoare sau antipiretică și are o activitate antitusivă mică, în ciuda faptului că izomerul său levo este utilizat în acest scop. Este folosit pentru a controla durerea ușoară până la moderată și este utilizat împreună cu alte analgezice cu proprietăți antiinflamatorii și antipiretice, cum ar fi paracetamolul și aspirina.

Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 65 mg, de 3 sau 4 ori/zi.

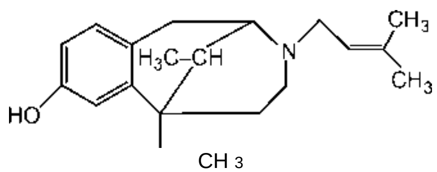
Forme de dozare: Co-proxamol comprimate BP

SAR de difenil heptanonă (seria metadonă)

- Reducerea ceto și acetilarea grupării hidroxil rezultate dă acetil metadol, opioidele anti-diareice utile, de exemplu, difenoxilat și loperamidă.
- Îndepărtarea oricărei grupări fenil scade brusc activitatea.
- Plasarea grupării *m*-hidroxi în inelul fenil scade activitatea analgezică.
- Levo-izomerul metadonei și izometadonei sunt de două ori mai eficiente decât amestecul lor racemic.
- Înlocuirea grupării dimetilamino terminale cu gruparea piperidină scade activitatea.
- Înlocuirea grupării propionil cu hidrogen, hidroxil sau acetoxil scade activitatea, în timp ce analogul amidic, pirolidinoil și fragmentul morfolino terminal sporesc activitatea de mai multe ori.

Derivați morfani

- . **Pentazocină** (Fortstar, Fortwin, Zocin)



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă puțin solubilă în apă, solubilă în etanol și puțin solubilă în clorură de metilen. Un agent analgezic sintetic, atunci când este administrat oral într-o doză de 50 mg, pare a fi echivalent ca eficiență analgezică cu 60 mg de codeină. Pentazocina într-o doză parenterală de 30 mg sau o doză orală de 50 mg este aproximativ la fel de eficientă ca și 10 mg de morfină la majoritatea pacienților. Există unele dovezi că acțiunea analgezică rezidă în principal în izomerul (−), iar o doză de 25 mg este aproximativ echivalentă cu 10 mg de sulfat de morfină.

Test: Se dizolvă proba în etanol și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Se titrează împotriva hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

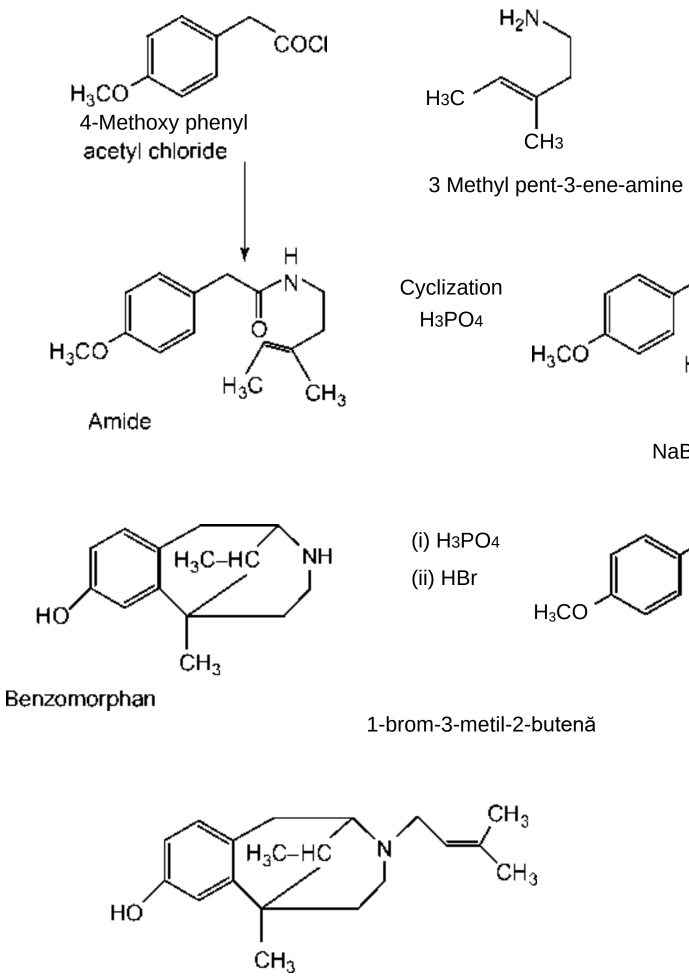
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: pe cale parenterală, 20 până la 60 mg (sub formă de lactat); de obicei 30 mg de 6 până la 8 ori/zi; doza zilnică nu trebuie să depășească 360 mg.

Forme de dozare: Pentazocaină injectabilă IP, Pentazocaină HCl tablete IP, Pentazocină capsule BP, Pentazocină comprimate BP

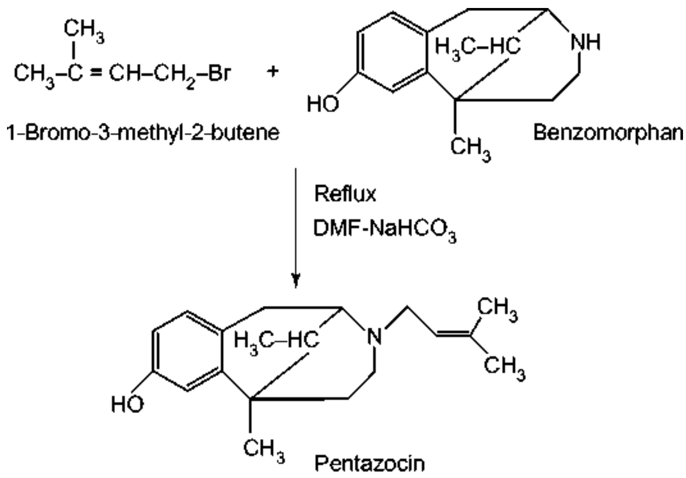
Sinteză

Calea I. Din: clorură de 4-metoxi fenil acetil

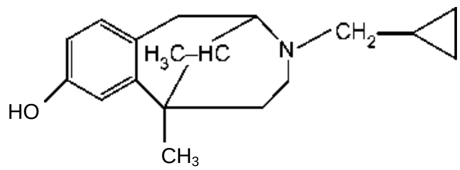


Pentazocin

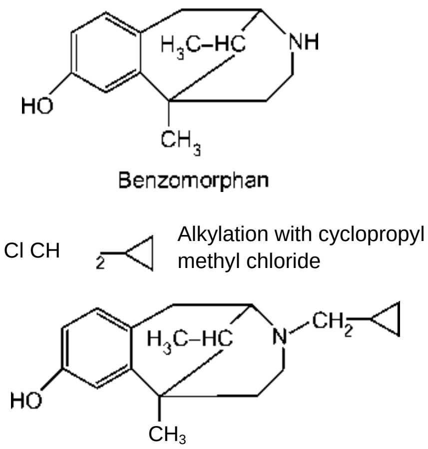
Route II.From: 1-Bromo-3 methyl 2 butene



b. Cyclazocin



Synthesis

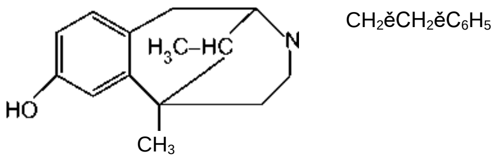


Cyclazocin

Utilizări: Este un antagonist narcotic puternic care a demonstrat activitate

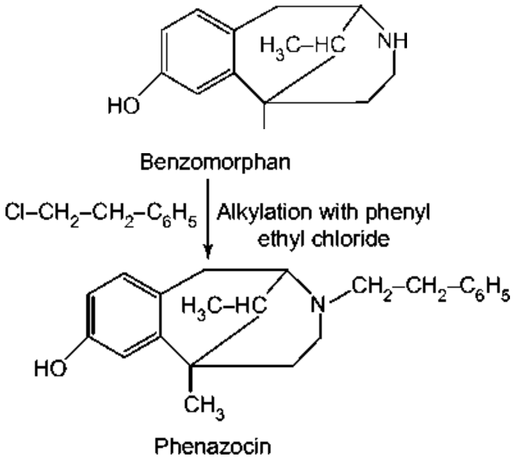
analgezică la om la doze de 1 mg.

c. Fenazocina

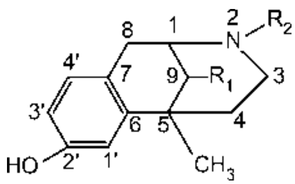


Sinteză

CH 3



SAR al derivaților benzomorfan (benzazocine)

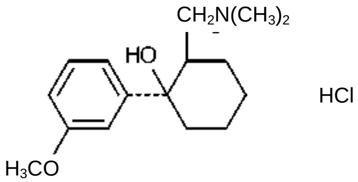


- Pentazocina produce analgezie datorită acțiunii sale agoniste asupra receptorilor opioizi kappa. Pentazocina este o săptămână antagonistă la receptorii µ.
- Compusul trimetil (R1 = R2 = CH3) este mai activ decât compusul dimetil (R1 =H, R2 = CH3) .
- Plasarea *N*-fenil etilului are ca rezultat o activitate mai mare decât compusul N-metil.
- Plasarea grupării metil în poziția a 9-a crește activitatea. Cu toate acestea, grupa -OH scade activitatea.
- *N*-alil (sau) *N*-cicloproil metil conferă activitate antagonistă. De

exemplu, Levallorphanol, Naloxonă și Naltreoxan.

Diverse

a. Clorhidrat de tramadol (Domadol, Stemadol, Tramazac)



de 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă și în metanol, foarte puțin solubilă în acetonă. Medicamentul posedă activitate opioidă, dar are o altă activitate analgezică care nu este rezervată de naloxonă. De asemenea, este utilizat ca inhibitor al recaptării noradrenalinei.

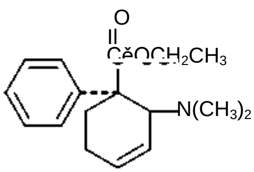
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid acetic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: injecție IM sau IV 50 până la 100 mg; ca supozitor 100 mg.

Forme de dozare: Tramadol capsule BP

b. Tilidină HCI (Valoron, Tilidină)



2-(Dimetilamino)-1-fenil
Ester etilic al acidului -3-ciclohexen-1-carboxilic

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în apă, clorură de metilen și alcool. Este un analgezic narcotic folosit în tratamentul durerii moderate până la severe.

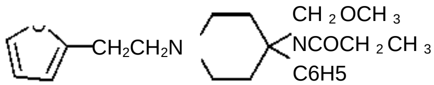
Test: Se dizolvă substanța într-un amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de

lumină.

Doza: Doza uzuală este de 50 până la 100 mg de 4 ori/zi.

c. Sufentanil



N- [4-(metoxi metil)-1-[2-(2-tietil)etil]
-4-piperidinil]-N - fenil propanamidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă solubilă în apă și în alcool, liber solubilă în metanol. Este un analog structural al fentanilului, utilizat în anestezie și ca analgezic narcotic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 1 volum de acid acetic anhidru și 7 volume de metil etil cetonă și se titează cu acid percloric 0,1 M, folosind soluție de naftolbenzeină ca indicator.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

ANTAGONISTI NARCOTICE

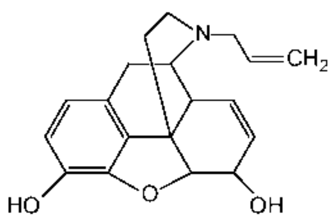
Euforia care însoțește consumul de heroină și alte narcotice întărește - comportamentul repetat de căutare a drogurilor pe măsură ce se dezvoltă dependența psihologică. Odată ce toleranța se dezvoltă, persoana dependentă de opiacee evită simptomele dureroase de sevraj prin creșterea continuă a cantităților de opiacee consumate.

Antagoniști narcotici: previne sau elimină depresia respiratorie excesivă cauzată de administrarea de morfină sau de compuși înrudiți. Acţionează concurând pentru aceleaşi situsuri de receptori analgezici. Ele sunt înrudite structural cu morfina, cu excepția grupului atașat la azot.

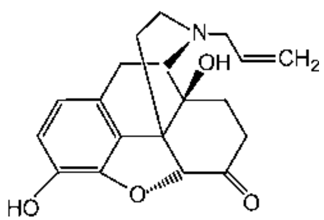
CLASIFICARE

i. Antagonişti puri (de exemplu naloxonă, naltrexonă).
ii. Agonişti parţiali de tip nalorfină (de exemplu, nalorfină, levallorfan şi ciclazocină).

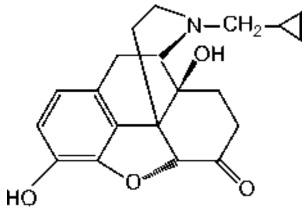
iii. Agonişti parţiali de tip morfină (de exemplu propiram, profadol).



Nalorphine



Naloxone

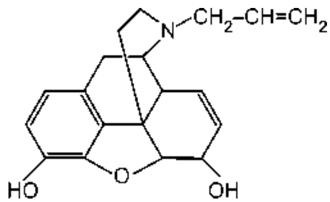


Naltrexone

Nalorfina precipită simptomele de sevraj și produce tulburări de comportament în plus față de acțiunea de antagonism. Naloxanul este un antagonist pur, fără efect asemănător morfinei. Blochează efectul euforic al heroinei atunci când este administrată înaintea acesteia.

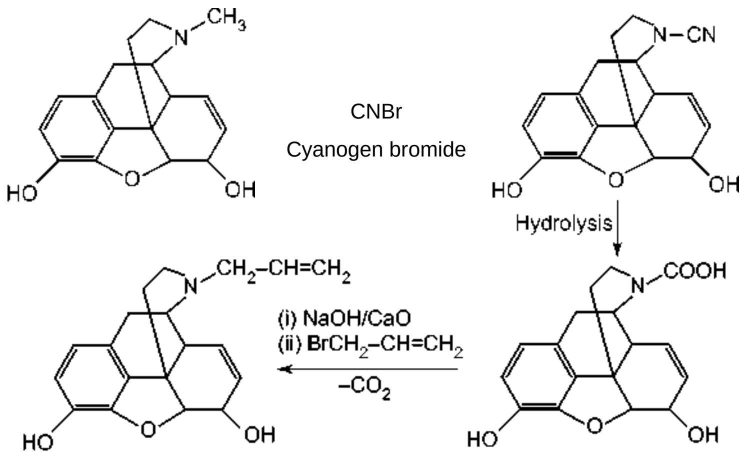
Naltrexona a devenit disponibil clinic în 1985 ca un nou antagonist narcortic. Acțiunea sa seamănă cu cea a naloxonei, dar naltrexona este bine absorbită pe cale orală și are o acțiune prelungită. Necesită doar o doză de 50–100 mg. prin urmare, este util în programele de tratament narcotic, în care se dorește menținerea unui individ în terapie cronică cu un antagonist narcotic. La o persoană care ia naltrexonă, injectarea ulterioară a unui opiaceu va produce un efect redus sau deloc. Naltrexona pare a fi deosebit de eficientă pentru tratamentul dependenței de narcotice la dependenții care au mai mult de câștigat dacă nu sunt dependenți de droguri. Naltrexona este de cel puțin 17 ori mai puternică decât nalorfina la oamenii dependenți de morfină și de două ori mai puternică decât naloxona în precipitarea simptomelor de sevraj.

a. Nalorfina (Nalline)



Sinteză
De la: Morfină

Nalorphine

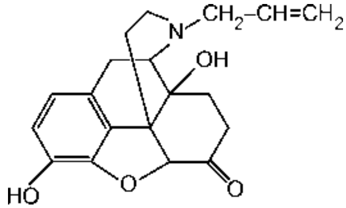

CH3
CNBr
Cyanogen bromide
N–CN
HO
OH
O
Hydrolysis
N
COOH
CH2–CH=CH2
(i) NaOH/CaO
(ii) BrCH2–CH=CH2
–CO2

Nalorphine

Proprietăți și utilizări: Nalorfina are un efect antagonist direct împotriva morfinei, meperidinei, metalicelor și levorfanolului. Are puțin efect antagonist față de barbiturice sau depresia anestezică generală. Cu toate acestea, are proprietăți analgezice puternice, dar nu este acceptabil pentru o astfel de utilizare din cauza incidenței mari a efectelor psihotice nedorite.

Doză: Prin IV 2 până la 10 mg per doză; de obicei, 5 mg repetate de două ori la intervale de 3 minute, dacă este necesar.

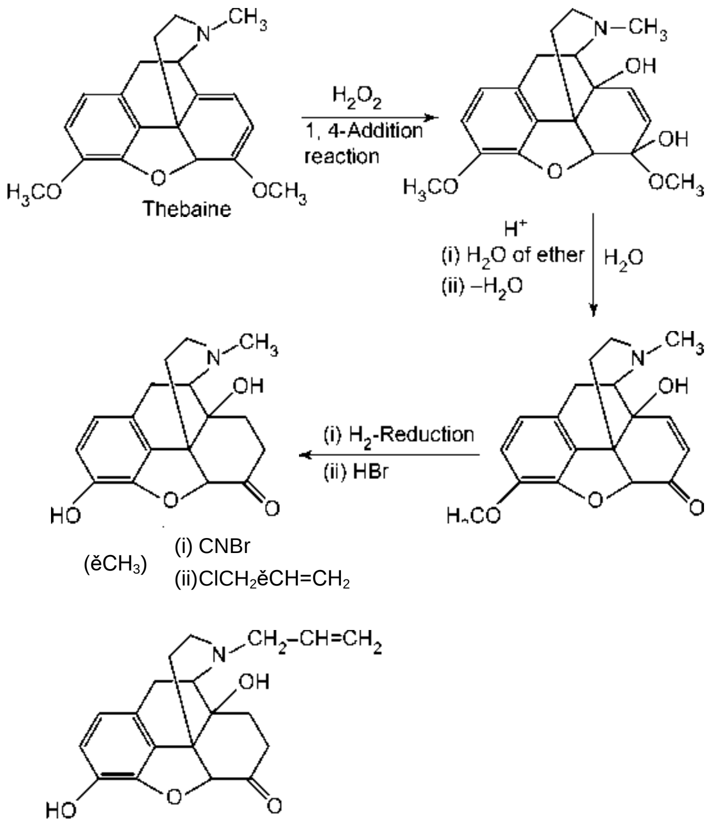
b. Naloxonă (Narcotan, Nex)



Naloxone

Sinteză

De la: Thebaine



Naloxone

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină higroscopică albă sau aproape albă, solubilă în apă, solubilă în etanol și insolubilă în toluen. Este de aproape șapte ori mai activ decât nalorfina în antagonizarea efectelor morfinei. Nu prezintă efecte de sevraj după administrare pe termen lung. Îi lipsește nu numai activitatea gesică anală prezentată de alți antagoniști, ci și toate celelalte efecte agoniste. La doze mai mari, Naloxona poate fi utilă în tratamentul șocului și leziunilor măduvei spinării.

Test: Se dizolvă proba în etanol și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu etanolic 0,1 M.

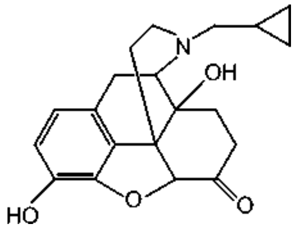
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuala prin parenteral 0,4 mg (1 ml)/zi

Forme de dozare: naloxonă injectabilă BP, naloxonă injectabilă neonatală BP

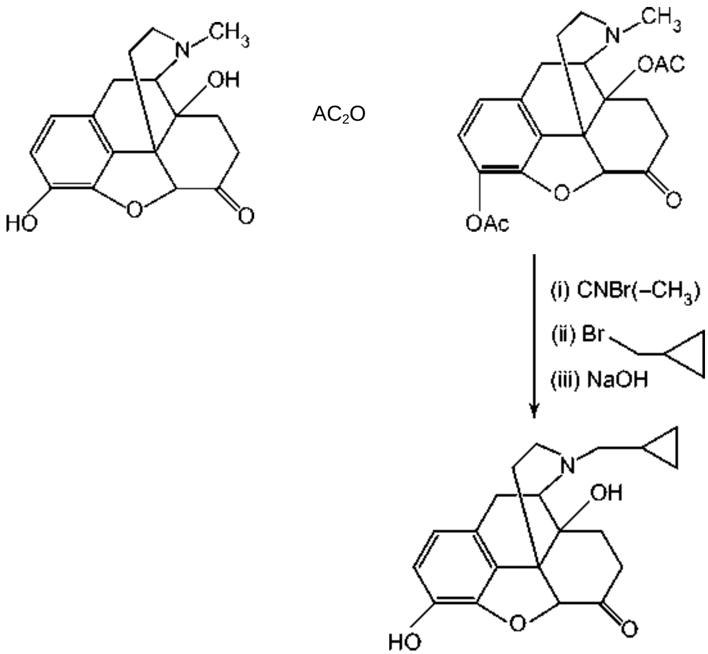
c. Naltrexonă (Naltima)

Naltrexone



Sinteză

Naltrexone



Naltrexone

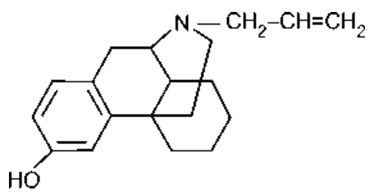
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, higroscopică insolubilă în clorură de metilen, liber solubilă în apă și ușor solubilă în etanol. Activitatea sa de antagonist opioid este de două până la nouă ori mai mare decât a naloxonei și de 17 ori mai mare decât a nalorfinei.

Test: Se dizolvă proba în etanol, se adaugă acid clorhidric 0,1 M. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Pentru dependența de opioide: Adult: Sub formă de clorhidrat: Inițial, 25 mg; crește la 50 mg pe zi, dacă nu apar semne de retragere. Întreținere: 350 mg săptămânal administrate ca 50 mg zilnic sau divizate în 3 doze (administrate timp de 3 zile într-o săptămână) pentru o complianță îmbunătățită. Ca adjuvant în gestionarea dependenței de alcool: Adult: Sub formă de clorhidrat: 50 mg pe zi.

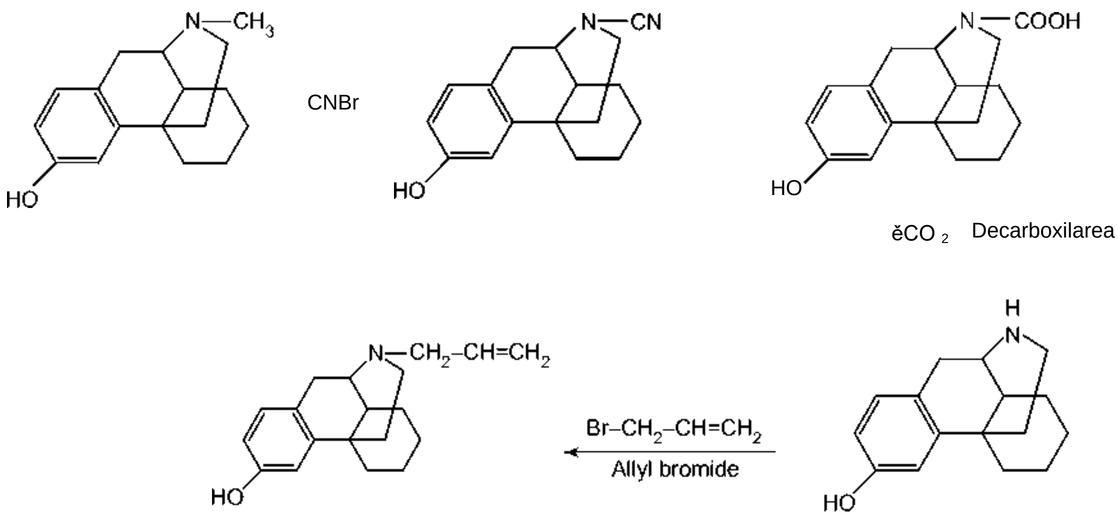
d. Levallorphan



Proprietăți și utilizări: Levallorphan seamănă cu nalorfina în acțiunea sa farmacologică și este de aproximativ cinci ori mai eficient ca antagonist narcotic. Este util în combinație cu analgezice, cum ar fi meperi dine, alfaprodină și levorfanol, pentru a preveni depresia respiratorie asociată de obicei cu aceste medicamente.

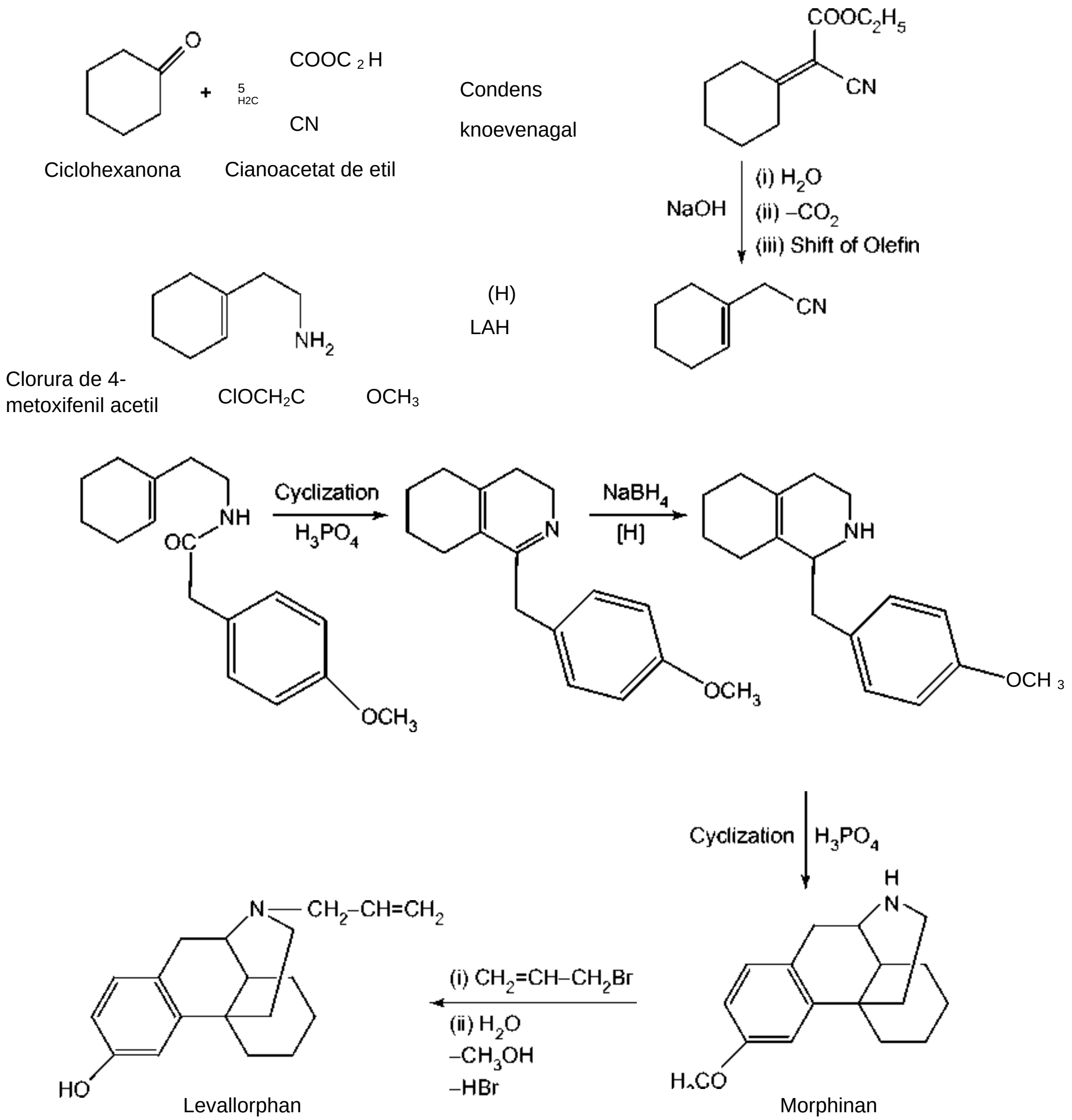
Sinteză

Traseul I. De la: Morphinan



Levallorphan

Traseul II. De la: ciclohexanona



ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Care sunt cei trei alcaloizi importanți izolați din *Papaver somniferum* ? Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările morfinei.
2. Ce sunt analgezicele narcotice? Clasificați cu exemple adecvate și explicați modul general de acțiune.
3. Clasificați analgezicele narcotice dând cel puțin două exemple tipice în fiecare clasă cu structura, denumirea chimică și utilizările sale. Scrieți oricare două sinteze de medicamente din clasă diferită.
4. Discutați despre analogii morfinei și dați sinteza oricăruia dintre ei.
5. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările oricăror doi membri importanți ai morfinanului analogi . Schițați sinteza unuia dintre ele.
6. Pe baza nucleului morfan, adică o perirazocină cu punte, au fost sintetizate trei medicamente, și anume, Metazocină, Ciclazocină și Pentazocină. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările lor.
7. Cum vei sintetiza pentazocina?
8. Analogul 4-fenilpiperidinei a condus la sinteza unor compuși mult mai simpli, având proprietăți analgezice puternice. Discutați despre sinteza oricărui compus menționat mai jos:
   (a) Clorhidrat de meperidină
   (b) Citrat de fentanil
9. Scrieți numele oricăror două medicamente importante bazate pe analogii fenilpropilaminei și descrieți sinteza unuia dintre ele.
10. Scrieți o scurtă notă despre antagoniștii narcoticilor. Descrieți sinteza clorhidratului de nalorfină.
11. Scrieți SAR al derivaților de morfină și meperidină
12. Scrieți o notă despre analogii metadonei.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). Tricou nou: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică* . Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. Eddy NB și May EL. *Analgezice sintetice* (*Partea a II-a*) *6,7-benzomorfani.* New York: Pergamon Press, 1966.
5. Griffiths MC. *USAN și Dicționarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc, 1985.
6. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot

Williams și Wilkins, 2006.
7. Hellerbach J, Schnider 0, Besendor H și Pellmount B. *Analgetice sintetice. Partea IIa, Morphinans* . New York: Pergamon Press, 1966.
8. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
9. Janssen PAJ. *Analgezice sintetice. Partea I Difenil-propilamine.* New York: Pergamon Press, 1960.

10. Kosterlitz HW, Collier HO și Vilareal JE. *Acțiunile agoniste și antagoniste ale analgezicelor narcotice* . Baltimore: University Park Press, 1973.
11. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor.* New York: John Wiley, 1995.
12. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
13. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
14. Stevens G de. *Analgezice* . New York: Academic Press, 1965.

Capitolul 9

Anticonvulsivante

INTRODUCERE

Anticonvulsivantele sunt medicamente care sunt utilizate pentru a opri convulsiile sau convulsiile cauzate de epilepsie. Termenul de epilepsie, bazat pe cuvântul grecesc epilambian (însemnând să apuce), a fost menționat pentru prima dată de Hipocrate. Epilepsia este o boală care apare din cauza tulburării sistemului nervos central (SNC), care se caracterizează prin convulsii și convulsii sau mișcări anormale ale corpului cu pierderea cunoștinței.

Aproximativ 1% din populația lumii are epilepsie, a doua cea mai frecventă tulburare neurologică după accidentul vascular cerebral. Până în 1990, erau disponibile aproximativ 16 medicamente anticonvulsivante și 13 dintre ele pot fi clasificate în cinci grupe chimice similare, adică barbiturice, hidantoine, oxazolidindione, succinamide și acetiluree. Aceste grupări au o structură de inel heterociclică comună și similară cu o varietate de substituenți pentru medicamentele cu această structură de bază; substituenții de pe acest inel heterociclic determină clasa farmacologică, fie electroșoc antimaximal, fie antipentilenettrazol. Medicamentele rămase , carbamezpina, acidul valproic și benzodiazepinele, sunt structural diferite, iar medicamentele mai noi utilizate sunt felbamat, gabapentin, lamotrigină, oxcarbazepină, tigabatrină, topiramat, vigabatrin și levetiracetam. Terapia anticonvulsivante mediată de aceste medicamente este prin diferite aspecte ale inhibării neurotransmisiei în creier:

- Prin inhibarea canalelor de sodiu (fenitoina).
- Prin inhibarea enzimei transaminazei acidului gamma amino butiric (GABA) (vigabatrin).
- Prin inhibarea curenților de calciu de tip T (etosuximidă, valproat).
- Prin activitatea agonistă a GABA (benzodiazepină).

Se găsesc trei tipuri principale de epilepsie. Acestea sunt după cum urmează:

Bunica: În care crizele durează de la 2 la 5 min, fiind caracterizate printr-o pierdere bruscă a cunoştinţei , convulsii tonice şi clonice ale tuturor muşchilor asociate cu incontinenţa urinară.

Petitmal: Crizele durează de la 5 la 30 de secunde, fiind caracterizate prin crize

scurte de inconștiență, apar de obicei la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani.

Crize psihomotorii: Caracterizate prin crize fără convulsii și durează de la 2 la 3 min.

Medicamentul antiepileptic ideal ar trebui să suprime complet convulsiile în doze care nu provoacă sedare sau alte toxicități nehotărâte pe SNC. Ar trebui să fie bine tolerat și foarte eficient împotriva diferitelor tipuri de convulsii și lipsit de efecte secundare nedorite asupra organelor și funcțiilor vitale.

CLASIFICARE

I. Barbituricele
II. Hidantoine
III. Derivați de oxazolidindionă
IV. Succinimide
V. Fenil acetil uree
VI. Benzodiazepine
VII. Inhibitori ai anhidrazei carbonice
VIII. Analogii GABA
IX. Iminostilbene
X. Diverse
XI. Mai noi — anticonvulsivante

I. Barbituricele

Majoritatea barbituricelor sunt sedative și hipnotice. Doar câteva dintre ele prezintă caractere anticonvulsivante. Trei barbiturice importante care prezintă proprietăți anticonvulsivante sunt următoarele:

HO

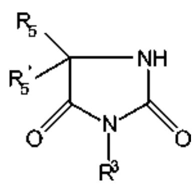
N 3 4 R 5'

O M 2 N 165 R 5

R'O

Nume	R'	R_5	R_5'
Fenobarbitona	– H	– Ph	– Et
Mefobarbiton	$-CH_3$	– Ph	– Et
Metarbital	$-CH_3$	– Et	– Et

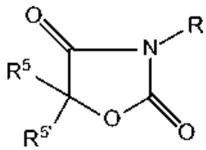
II. Hidantoine



Hidantoinele sunt rude structurale apropiate ale acidului barbituric, care diferă din cauza lipsei grupului oxo C-6. Lipsa acestei grupe carbonil scade aciditatea. Deci este un acid mai slab decât cel al barbituricelor.

Nume	R^3	R^5	$R^{5'}$
Fenitoină	– H	–C6H5	–C6H5
Fenil etil hidantoină	– H	–C2H5	–C6H5
Mefenitoină	$-CH_3$	–C2H5	–C6H5
Etotoină	–C2H5	– H	–C6H5

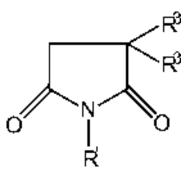
III. Oxazolidinedione



Înlocuirea grupei -NH la poziția 1 a sistemelor de hidantoină cu atom de oxigen produce sistemul oxazolidin-2,4-dionă, trimetadiona este utilizată doar clinic.

Nume	R^3	R^5	$R^{5'}$
Trimetadionă (sau) Troxidonă	–CH3	–CH3	–CH3
Parametadiona	$-CH_3$	$-CH_3$	$-C_2H_5$
Malidiona	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH_3$	–H
Dimidonă	–C2H5 –CH3	–CH3	

IV. Succinimide



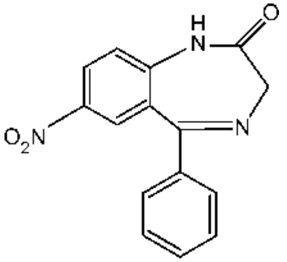
Nume	R_1	R_3	$R_{3'}$
Fensuximidă	–CH3	–H	–C6H5
Metsuximidă	–CH3	–CH3	–C6H5
Etosuximidă	–H	–CH3	–C2H5

V. Derivați de acetiluree sau fenil acetiluree

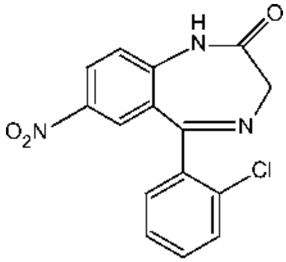
O
y_ H N
C CO
H
R1 H2N

Numele	R^1
Fenacemidă	– H
Fenil etil acetil uree	$– C_2H_5$

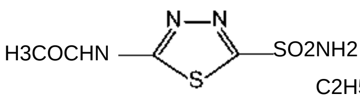
VI. Benzodiazepine



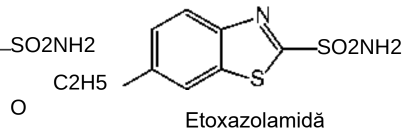
Nitrazepam



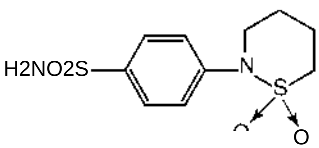
Clonazepam



Acetazolamidă

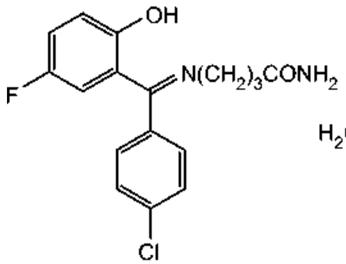


Etoxazolamidă

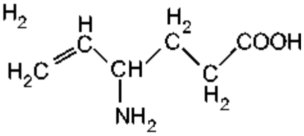


Sulthiame

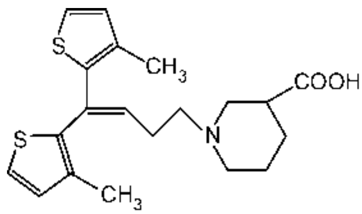
VIII. Analogi ai acidului gamma aminobutiric (GABA).



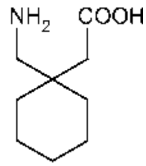
Progabide



Vigabatrin

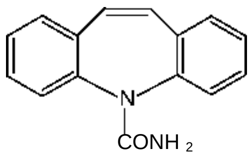


Tiagabin



Gabapentin

IX. Iminostilbene

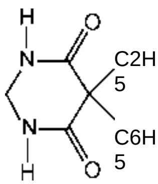


Carbanazepină

X. Diverse

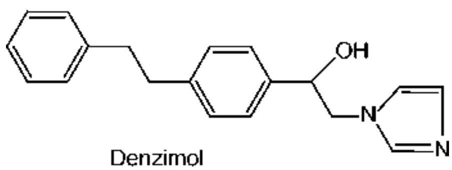
CH3CH2CH
2
CHCOONa
CH3CH2CH
2

Valproat de sodiu

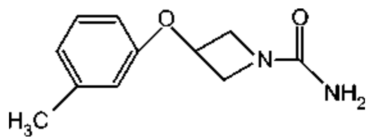


Primidona

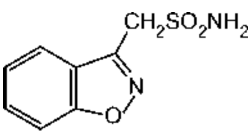
XI. Anticonvulsivante mai noi



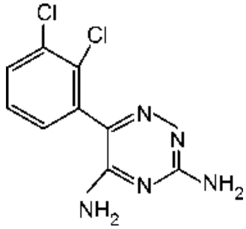
Denzimol



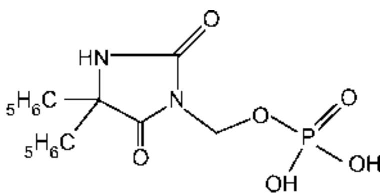
Denzinamidă



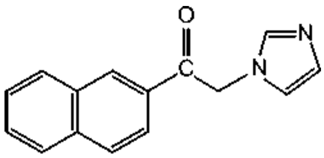
Zonisamidă



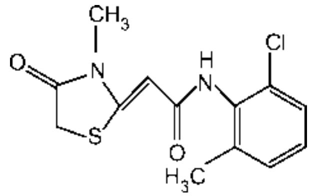
Lamotrigină



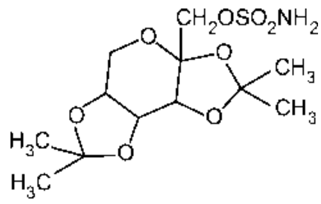
Fosfenitoină



Nafimidonă



Ralitolina



Topiramat

Medicamentele utilizate pentru tratarea tulburărilor epileptice sunt enumerate în Tabelul 9.1

Tabelul 9.1 Medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor epileptice.

Tulburare	Medicamente primare	Medicamente adjuvante
Convulsii parțiale: simple, complexe, parțiale cu generalizate secundar.	Carbamazepină, Fenitoină, Lomotrigină, Gabapentin, Fenobarbital, Primidonă,	Tiagabin, Topiramidă,
Convulsii generalizate: Crize de absență	Valproat, Etosuxamidă, Valproat, Clonazepam	Lamotrigină
Crize mioclonice	Valproat, Clonazepam	
Crize atone	Valproat	Lamotrigină
Crize tonico-clonice (Neprecedat de convulsii parțiale)	Carbamazepină, Fenitoină, Gabapentin, Lamotrigină Gabapentin, fenobarbital, Primidonă, Valproat.	
Stare Epileptică	Diazepam, Lorazepam, urmat de Fenitoină, Fosfenitoină	

Clasificarea farmacologică

Medicamentele anticonvulsivante pot fi clasificate după cum urmează:

- Acțiune centrală: anestezice generale, paraldehidă, barbiturice și diazepam.
- Acționând în principal asupra măduvei spinării: Mefenezina.
- Relaxante musculare scheletice periferice: *d*-Tubocurarina si succinil colina.

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

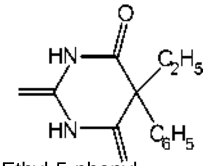
I. Barbituricele

Mod de acțiune: Mecanismul este facilitat de inhibarea sinaptică mediată de receptorul GABA, deschide canalele de clorură și inhibă eliberarea neurotransmițătorilor dependentă de calciu. În plus, la foarte

concentrații mari, barbituricele deprimă canalele de sodiu și potasiu și reduc descărcarea anormală a impulsului electric.

Metabolismul barbituricelor este discutat în Secțiunea III, Capitolul Sedative și hipnotice.

a. Fenobarbitol (Gardenal, Phenetone, Phenorbarb)

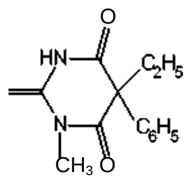


O 5-Ethyl-5-phenyl barbituric acid

Doza: Doza uzuală este de 1 până la 5 mg/kg pe zi.

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în secțiunea III, capitolul Sedative și hipnotice.

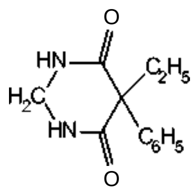
b. Mefobarbitonă sau metil fenobarbital



Acid 5-etil-1-metil-5-fenil-barbituric

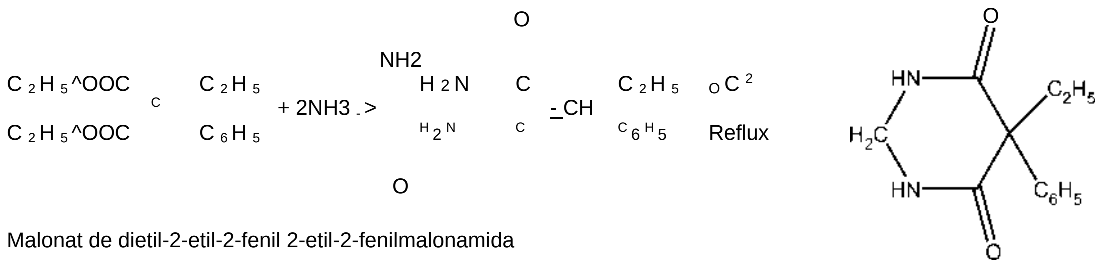
Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în secțiunea III, capitolul „Sedative și hipnotice.

c. Primidona (Mysoline)



5-etil-2-hidro-5-fenil-4,6-primidin dionă

Sinteză



Primidone

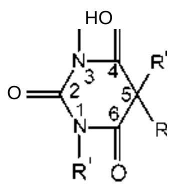
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă. Se dizolvă în soluții alcaline, ușor solubile în apă și etanol. Este un antiepileptic activ, dar este mai puțin puternic și mai puțin toxic decât fenobarbitalul. Cele mai frecvente efecte secundare includ ataxie și vertij; acestea tind să dispară cu terapia continuată sau redusă. Este un agent eficient pentru tratamentul tuturor tipurilor de epilepsie, cu excepția convulsiilor de absență . Se utilizează în combinație cu fenitoină sau carbamazepină.

Test: Se dizolvă proba în etanol, se răcește și se diluează cu același solvent. Se prepară o soluție de referință în același mod folosind 60,0 mg de primidonă. Se măsoară absorbanța celor 2 soluții la maximul de absorbție de 257 nm. Calculați conținutul de primidonă din absorbanțele măsurate și concentrațiile soluțiilor.

Doza: Doza uzuală este de 500 mg/zi, crescând treptat până la maximum 2 g zilnic.

Forme de dozare: Primidonă suspensie orală BP, Primidonă comprimate BP

SAR al barbituricelor

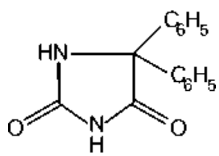


1. Activitatea optimă este observată atunci când substituția la C-5 este fenil.
2. Derivatul 5,5'-difenil are o activitate mai mică decât fenobarbitona.
3. Substituenții N1 și N3 în unele cazuri au dus la o creștere a activității.

II. Hidantoine

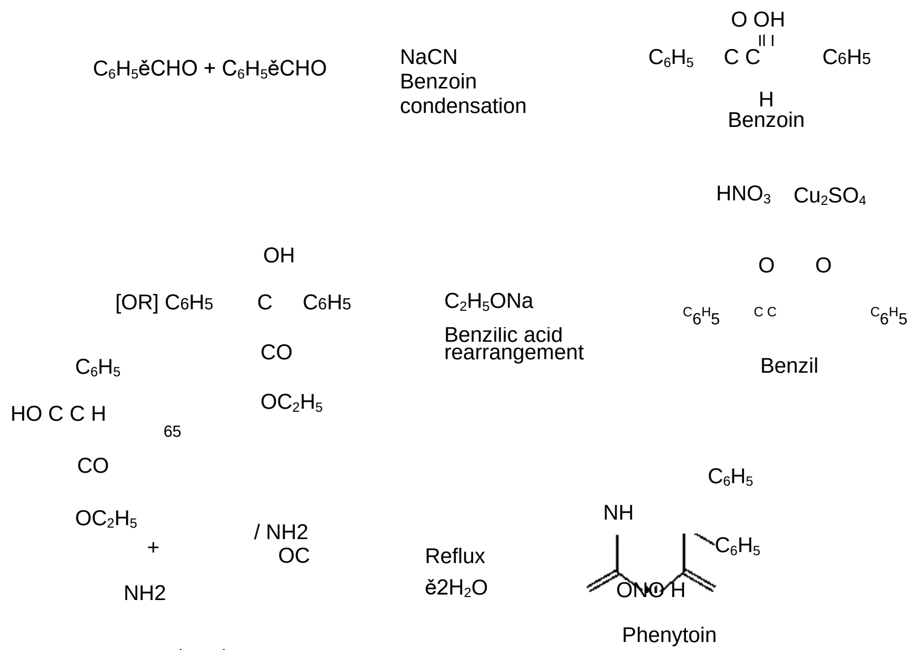
Mod de acțiune: hidantoinele previn detonarea repetitivă a celulelor normale ale creierului în timpul schimbării depolarizării. Acest lucru se realizează prin prelungirea stării inactivate a canalelor de sodiu sensibile la porțile de tensiune și guvernează perioada refractară a anumitor neuroni, în plus, reduce influxul de calciu și inhibă activitatea glutamatului. Stocarea intracelulară a Na^+ duce la prevenirea arderilor repetitive.

a. Fenitoină (Dilantin, Epsolin, Eptoin)



5,5-difenilimidazolidin-2,4-dionă

Synthesis



Metabolism: Fenitoina este metabolizată de CYPC9 într-un metabolit primar 5-(hidroxil fenil)-5-fenil hidantoină (HPPH).

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, ușor higroscopică, insolubilă în clorură de metilen, solubilă în apă și alcool. Fenitoina este primul anticonvulsivant în care s-a demonstrat clar că activitatea anticonvulsivante ar putea fi cu siguranță separată de activitatea sedativ-hipnotică. Un efect secundar comun este hiperplazia gingivală, o reacție care apare rar cu mefenitoină și, aparent, niciodată cu aritmiile cardiace. Este unul dintre cei mai folosiți agenți antieplietici și este eficient în majoritatea formelor de epilepsie, cu excepția absenței convulsiilor. Unele cazuri de trigemen și nevralgii răspund bine la fenitoină. De asemenea, este utilizat în tratamentul aritmiilor cardiace.

Test: Se suspendă proba în apă, se adaugă acid sulfuric 0,05 M și se încălzește ușor timp de 1 minut, la aceasta se adaugă metanol și se răcește. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M. După atingerea primului punct de flexie, întrerupeți adăugarea de hidroxid de sodiu 0,1 M, adăugați 5 ml de soluție de azotat de argint în piridină, amestecați și continuați titrarea. Citiți volumul de hidroxid de sodiu 0,1 M adăugat între cele două puncte de flexie.

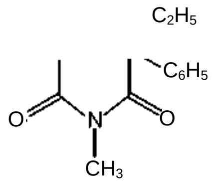
Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

Doză: Doza uzuală este de 50 până la 100 mg.

Forme de dozare: fenitoină capsule BP, fenitoină injectabilă BP, fenitoină

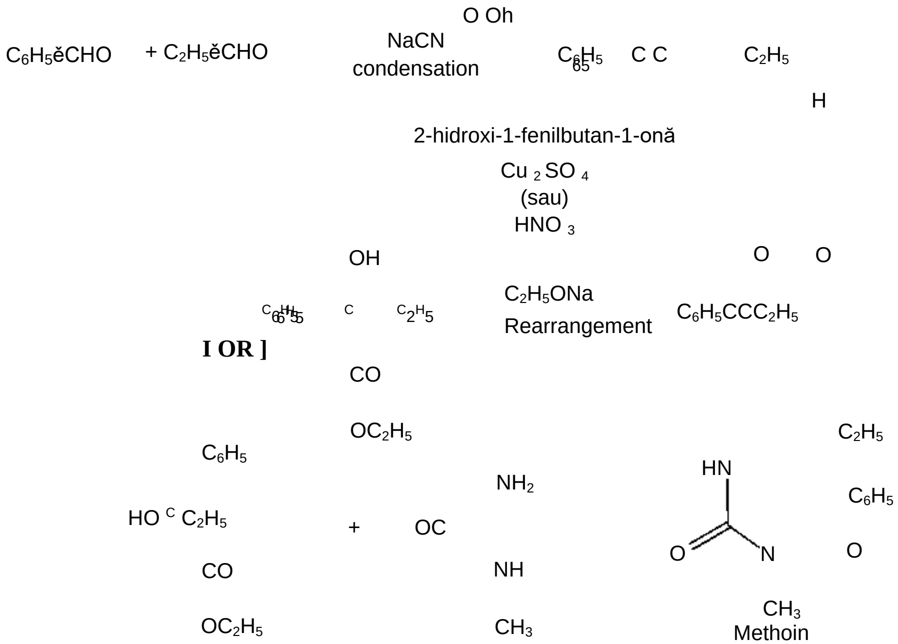
comprimate BP

b. Metoină sau mefenitoină



5-etil-3-metil-5-fenilimidazolidin-2,4-dionă

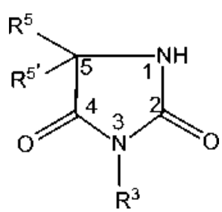
Synthesis



Metabolism: este transformat în metabolitul *N -demetil 5-fenil-5-etil hidantoină.*

Proprietăți și utilizări: Este una dintre primele hidantoine introduse în terapie. A fost introdus ca sedativ -hipnotic și anticonvulsivant sub numele de Nirvanol, dar a fost retras din cauza toxicității.

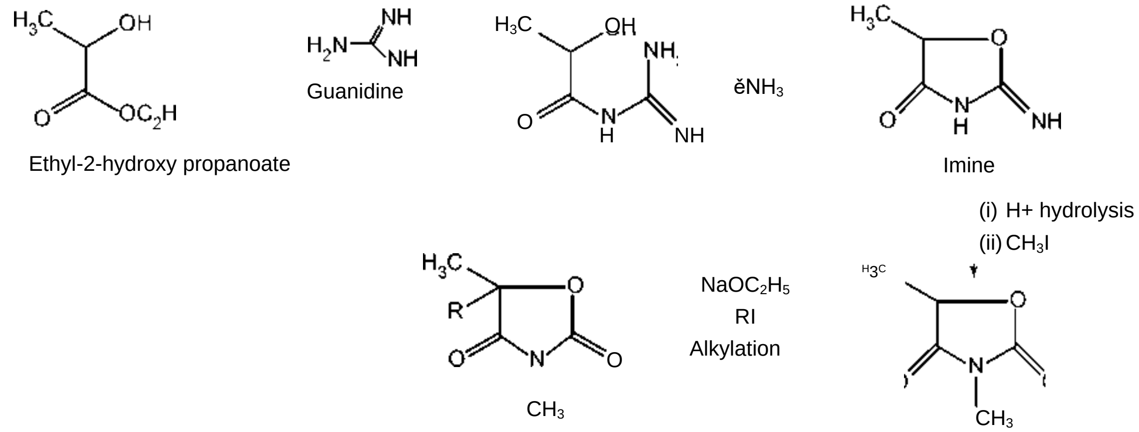
SAR al hidantoinelor



- 5-fenil sau altă substituţie aromatică este esenţială pentru activitate.
- Substituentul alchil în poziţia 5 poate contribui la sedare, o proprietate absentă în fenitoină.
- Printre alte hipnotice, hidantoinele 1,3-disubstituite, prezintă activitate împotriva convulsiilor induse chimic, în timp ce rămân ineficiente împotriva convulsiilor induse de șoc electric.

III. Oxazolidinedione

Metodă generală de sinteză a derivaţilor de oxazolidin-dionă

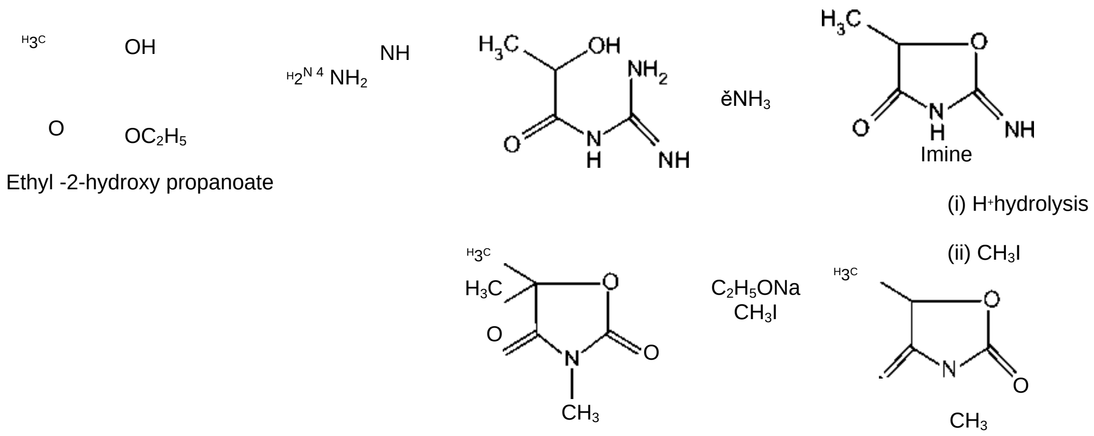


Oxazolidinediones

o. Trimetadionă (Tridione)

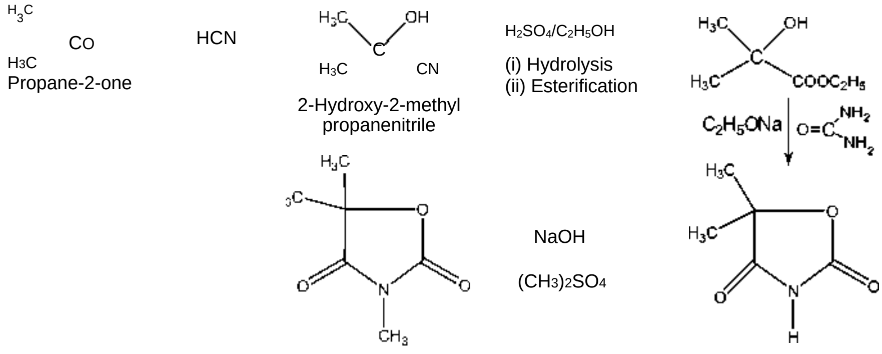
Sinteză

Traseul-I. Din etil-2-hidroxi propanoat



Trimethadione

Traseul- II. De la: Propan-2-one



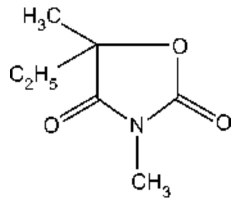
Trimethadione

Metabolism: este metabolizat prin *N*-demetilare la presupusul metabolit activ dimetadonă și este în continuare excretat nemodificat.

Proprietăți și utilizări: Este un cristal incolor sau aproape incolor, solubil în apă și alcool. Este primul medicament introdus special pentru tratarea crizelor de absență. Este important ca structură prototip pentru compușii convulsivi antiabsență. Este folosit ca agent anti-petitmal. Provoacă nefroză, anemie aplastică și deprimarea măduvei osoase. **Test:** Testat prin adoptarea tehnicii de cromatografie gazoasă.

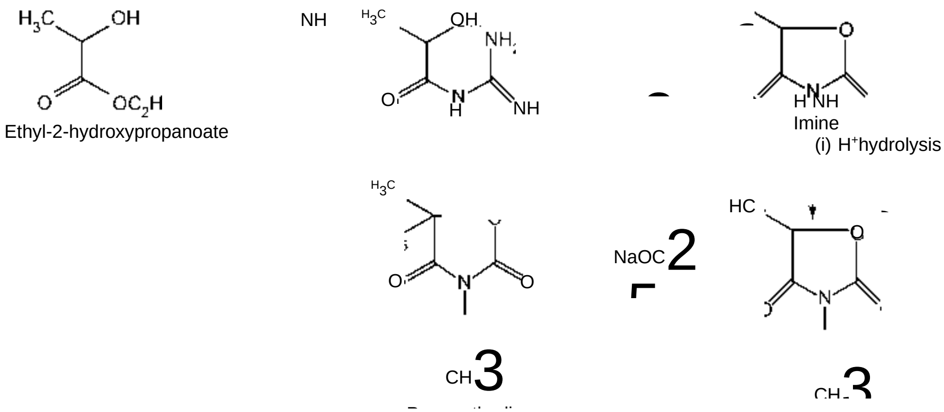
Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

Doza: Doza uzuală este de 900 mg până la 2,4 g pe zi; de obicei 300 până la 600 mg de 2 până la 4 ori pe zi. **b. Paramethadione** (Paradione)



5-etil-3,5-dimetil oxazolidin-2,4-dionă

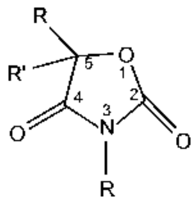
Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este un lichid uleios, ușor solubil în apă și liber solubil în etanol. Este folosit ca anticonvulsivant.

Doza: Doza uzuală este de 300 mg până la 2,4 g pe zi.

SAR de oxazolidinedione

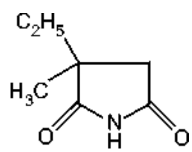


- Înlocuirea grupării -NH la poziția 1 a sistemului hidantoină cu un atom de oxigen produce sistemul oxazolidin-2,4-dionă.
- 3,5,5-trimetadiona (tridiona) a fost primul medicament introdus special pentru tratarea crizelor de absență. De asemenea, este important ca structură prototip.
- Natura substituentului de pe C-5 este importantă, de exemplu, substituenții alchil inferior pentru activitatea anti-petitală, în timp ce substituenții acil către activitatea anti-grandmal.
- Substituentul *N*-alchil nu modifică și nu permite activitatea deoarece toți agenții utilizați clinic din această clasă suferă *N*-dezalchilare în metabolism.

IV. Succinimide

Mod de acțiune: Succinimidele acționează selectiv asupra curentului tranzitoriu din canalele de calciu pentru afluxul ionilor de calciu și inhibă amplificarea vârfurilor.

a. Etosuximidă (Zarontin)



3-etil-3-metil-2,5-pirolidindionă

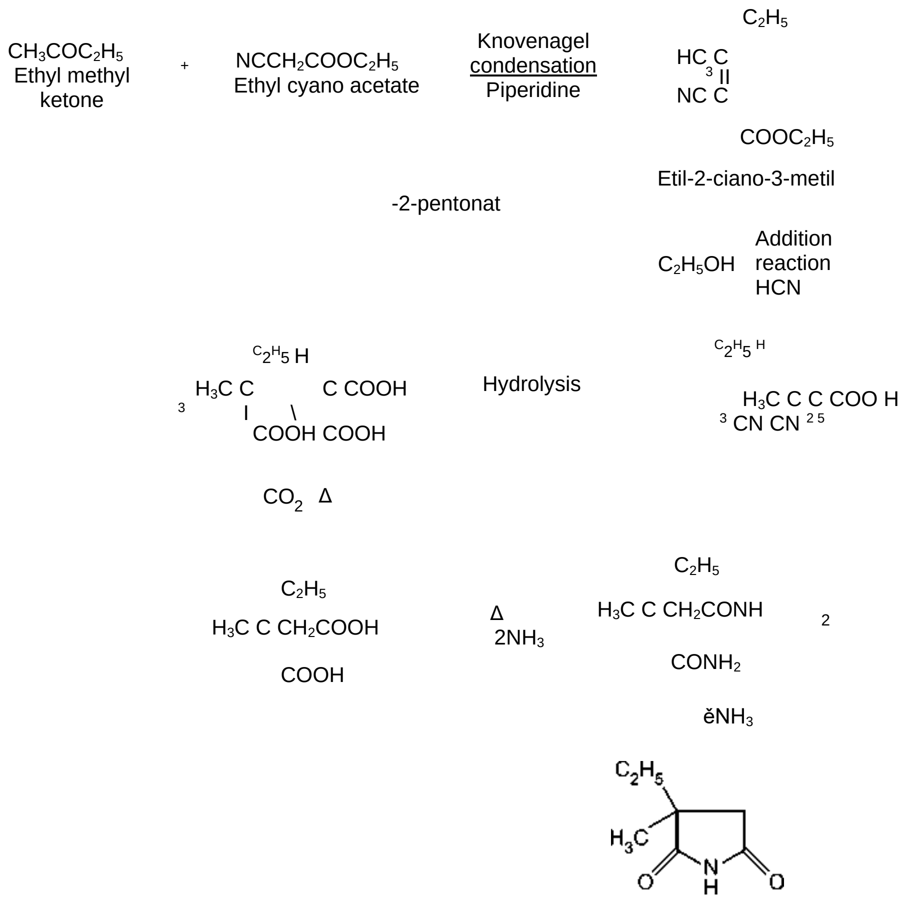
Metabolism: este metabolizat în compus 3-(1-hidroxietil).

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă sau un solid ceros. Liber solubil în apă, etanol și clorură de metilen. Se conformează foarte bine modelului structural general pentru activitatea antiabsență. Medicamentul este mai activ și mai puțin toxic decât trimetadiona. Este un medicament care blochează canalele T de calciu, eficient în vindecarea epilepsiei mici.

Test: Se dizolvă proba în dimetilformamidă și se titează cu hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M. Determinați punctul final prin titrare potențiometrică.

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

Synthesis

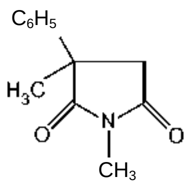


Ethosuximide

Doza: Doza uzuala este de 500 mg/zi, in prize divizate.

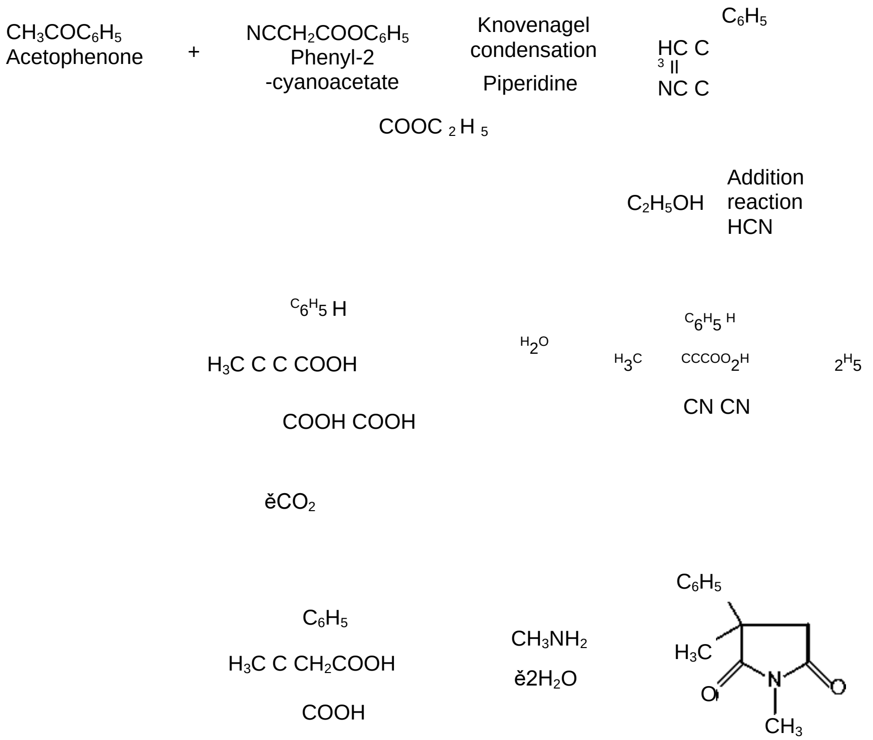
Forme de dozare: sirop de etosuximidă IP, capsule de etosuximidă IP, BP, etosuximidă soluție orală BP

b. Metsuximidă (Celontin)



1,3-dimetil-3-fenil-2,5-pirolidindionă

Synthesis

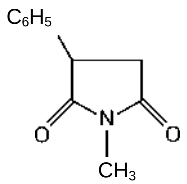


Methsuximide

Metabolism: este metabolizat în *N*-demetilsuximidă, iar metabolitul este, de asemenea, un compus activ.

Proprietăți și utilizări: Este mai activ decât fensuximida și este utilizat în tratamentul epilepsiei mici. **Doza:** Doza uzuala este de 300 mg/zi; întreținere 0,3 până la 1,2 g pe zi.

c. Fensuximidă (Milontin)



1-Metil-3-fenil-2,5-pirolidindionă

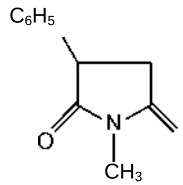
Synthesis

C_6H_5CHO + $NCCH_2COOC_2H_5$ Piperidină C_6H_5ĕCH = CĕCOOC$_2H_5$
Benzaldehidă etil-2 -cianoacetat I
CN
NaCN

HH
HH
H20 II
HCI C6H5CCCOO2H5
C H CCCOOH 65
CN CN
COOH
COOH
ĕCO 2

Meatbolism: *N* -demetilarea are loc pentru a produce metabolitul activ, atât

HH
40%CH_3NH_2
C_6H_5CCCOOH
65 COOH
COOH H



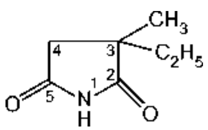
Phensuximide

fensuximidă, cât și metaboliții *N*-demetil sunt inactivați prin parahidroxilare și conjugare.

Proprietăți și utilizări: Este un solid cristalin, solubil în apă și liber solubil în etanol. Are potență scăzută și, prin urmare, este retrogradată la un statut secundar. Substituentul fenil conferă o oarecare activitate împotriva convulsiilor tonico-clonice generalizate și parțiale. Este utilizat în tratamentul epilepsiei mici.

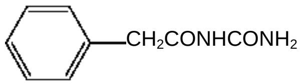
Doza: Doza uzuală este de 500 mg până la 1 g de 2 până la 3 ori pe zi.

SAR al succinimidelor



- Activitatea agenților antiepileptici, cum ar fi oxazolidină 2,4-dionă cu succinamide substituite (CH2 înlocuiește O) a fost o alegere logică pentru sinteză și evaluare.
- *N*-demetilarea pentru a produce presupusul metabolit activ. Atât fensuximida, cât și metabolitul *N*-demetil sunt inactivate prin *p*-hidroxilare și conjugare.

- . **Derivați de fenil acetil uree a. Fenacemid** (Fenurone)



Phenylacetyl urea

Sinteză

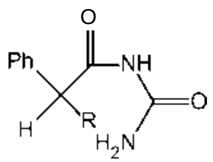


2-Phenylacetyl chloride Phenylacetyl urea

Utilizări: Folosit în principal în epilepsia psihomotorie.

Doza: Doza uzuala este de 0,5 g, pe cale orala, de 3 ori/zi la mese.

SAR de fenacemidă



Numele	R
Fenacemidă	– H
Fenil etil acetil uree	$– C_2H_5$

Diferiți substituenți care sunt testați pe fenil acetil uree și SAR lor sunt discutați așa cum este dat:

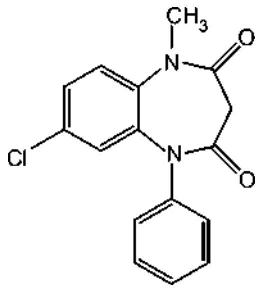
1. Dintre acetilureele alifatice, cea mai mare activitate anticonvulsivă se găsește la cele derivate din acizii cu lanț ramificat cu aproximativ 7 atomi de carbon.
2. Odată cu o creștere suplimentară a greutății moleculare, activitatea anticonvulsivante încetează treptat și predomină efectul hipnotic.
3. Fenacemida este cel mai activ agent dintre acetilureea aromatică.
4. Orice substituție în azot a fenacemidei nu crește în continuare activitatea anticonvulsivante.
5. Activitatea scade cu substituenții aromatici ai fenacemidei cu o creștere treptată a activității hipnotice.

VI. Benzodiazepine

Mod de acțiune: Benzodiazepinele acționează prin îmbunătățirea inhibiției pre și postsinaptice prin receptorul benzodiazepinic, care este o parte integrantă a canalului GABA-$_A$ receptorului Cl · Deschide canalul Cl prin acțiunea facilitatoare GABA. Aceste medicamente induc, de asemenea, hiperpolarizare și scad rata de aprindere a neuronilor.

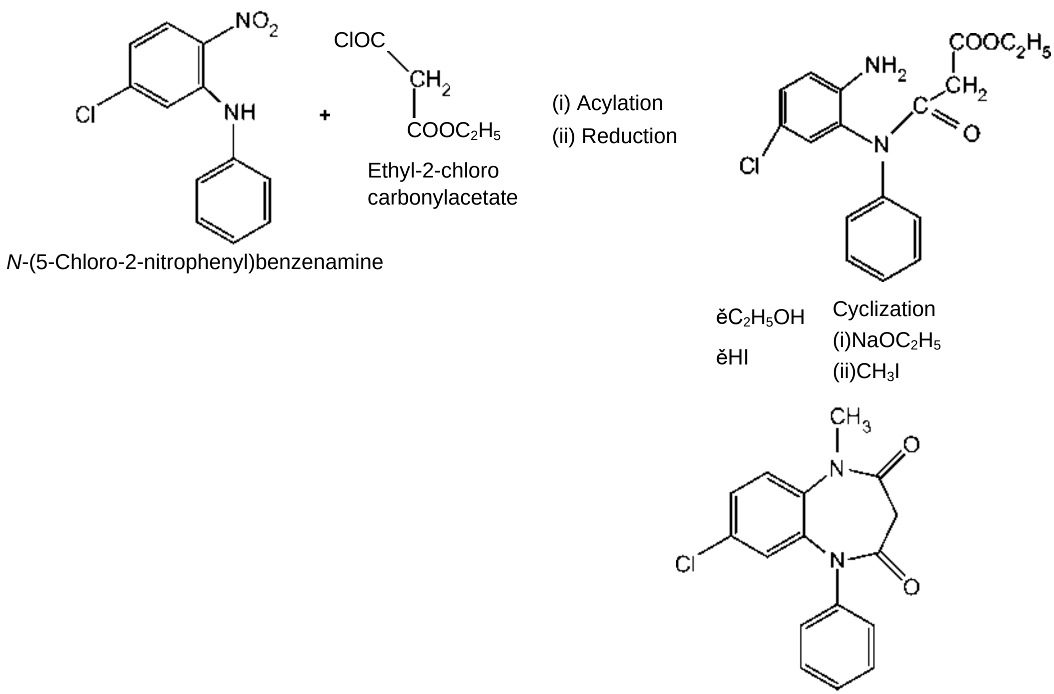
Metabolismul benzodiazepinelor este discutat în secțiunea III, capitolul Sedative și hipnotice.

o. Clobazam (Frisium, Lobazam, Cloba)



7-clor-1-metil-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2,4-dionă

Synthesis



Clobazam

Utilizări: Se utilizează în tratamentul epilepsiei parțiale și generalizate.

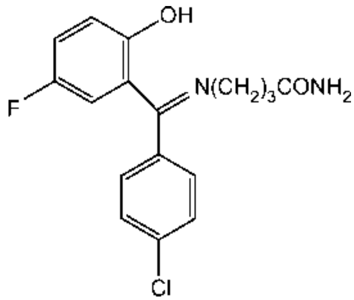
Doză: Doza uzuală pentru adulți este de 20 până la 30 mg pe zi.

VII. Inhibitori de anhidrază carbonică - Discutați în Sec. VI, Diuretice.

VIII. Analogii GABA

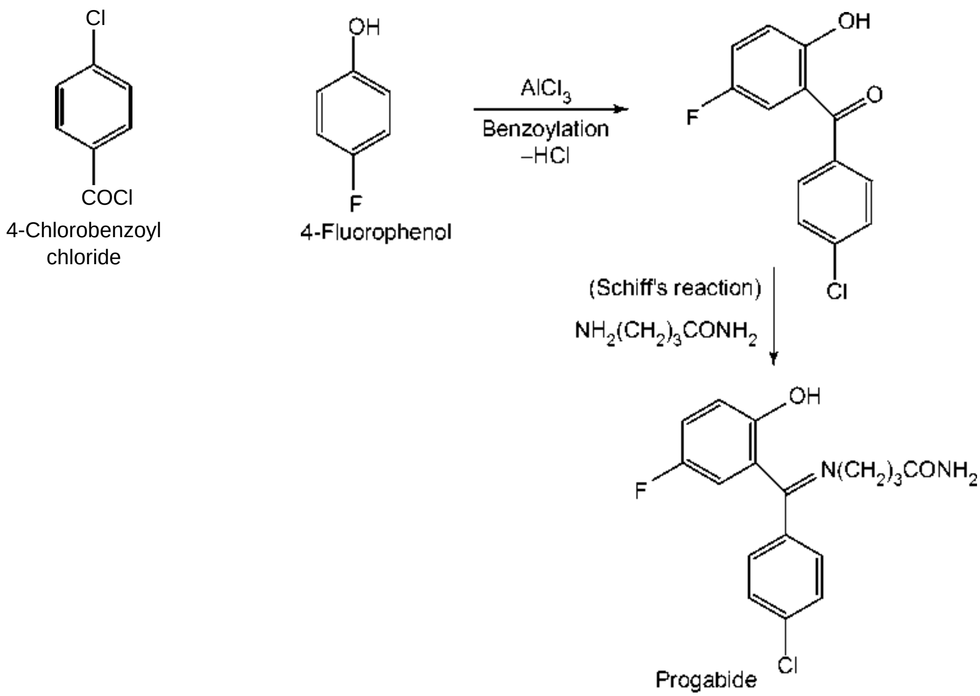
Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este un neurotransmițător inhibitor. Nu poate traversa bariera hemato-encefalică (BBB). Această problemă este depășită prin creșterea solubilității lipidelor prin formarea bazei Schiff de gabamidă.

a. Progabide



4-[(4-clorfenil) (5-fluor-2-hidroxi fenil)metilen]amino]butanamida

Sinteză



Mod de acțiune: Progabide traversează cu ușurință BBB și este bio-transformat în metabolitul său acid activ. Acţionează ca agonişti pentru receptorii GABA $_A$ şi GABA $_B$.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere nehigroscopică, microcristalină, galbenă, puțin solubilă în apă. Folosit în crize parțiale simple și complexe, convulsii tonico-clonice generalizate și convulsii mioclonice.

b. Vigabatrin

HH
C C 2 COOH
H2C CHCHH2

NH2

Acid 4-amino-5-hexenoic (sau) y -vinil GABA

Sinteză

Cl
CH C_2H_5OOC
HC 2
+ CH2 $NaOC_2H_5$
HC C_2H_5OOC
CH_2
Diethylmalonate
Cl
1,4-diclor-2-butenă

$COOC_2H_5$
H_2C C
$COOC_2H_5$
H

NH_3

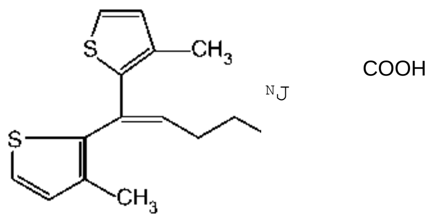
HH
Eu IH
C4z C COOH
H2CCH H C

NH2H
Vigabatrin

Mod de acțiune: Vigabatrin traversează cu ușurință BBB și crește nivelurile de GABA din creier prin inhibarea virtuală a enzimei GABA transaminaze. GABA-T este responsabil pentru metabolismul GABA.

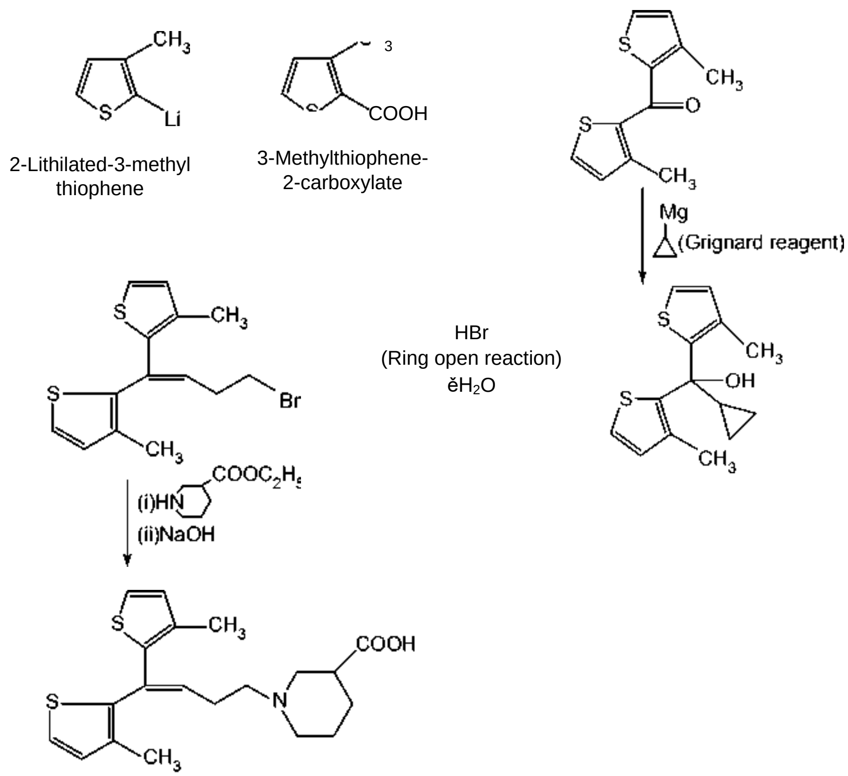
Proprietăți și utilizări: Enantiomerul S (+) inhibă puternic GABA-transaminaza în comparație cu enantiomerul R, care este aproape inactiv în acest sens.

c. Tiagabin (Gabitril)



Acid 1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]nipecotic

Synthesis



Tiagabin

Mod de acțiune: Tiagabin este un inhibitor al recaptării GABA, care crește concentrația extracelulară de GABA, care la rândul său deschide canalele ionice de clorură. Acestea la rândul lor inhibă activitatea neuronală prin hiperpolarizare și blocarea depolarizării.

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, solubilă în apă și insolubilă în hidrocarburi. Este dovedit că reduce crizele parțiale atunci când este administrat ca terapie adjuvantă. Cele mai frecvente efecte adverse sunt amețeli, amețeli, astmul și lipsa de energie.

Doză: Doza uzuală este inițial de 4 mg o dată pe zi.

d. Gabapentin (Gabantin, Gaba, Rejuron)

NH2COOH

Acid 2-(1-(aminometil)ciclohexil) acetic

Mod de acțiune: Este un analog GABA solubil în lipide. Nu se leagă de receptorul GABA A , nu provoacă nicio inhibare a recaptării GABA și nu este un inhibitor de GABA ‑ T (enzima GABA amino transferază care metabolizează GABA la semialdehidă succinică), prin urmare, mecanismul de acțiune este necunoscut.

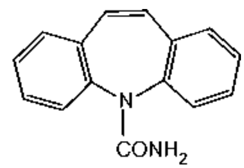
Proprietăți și utilizări: Este o substanță incoloră, cristalină, solubilă în apă. A fost aprobat ca un medicament eficient pentru gestionarea durerii neuropatice.

Doză: Pentru epilezie (crize parțiale cu sau fără generalizare secundară): Adult: Inițial, 300 mg în prima zi; 300 mg de două ori/zi în a doua zi; și 300 mg de trei ori/zi în a treia zi. Ulterior, doza poate crește până la obținerea unui control antiepileptic eficient. Interval obișnuit de întreținere: 0,9-3,6 g pe zi, doza zilnică care trebuie luată în trei prize egal împărțite și interval maxim de administrare de 12 ore. Maxim: 4,8 g pe zi.

IX. Iminostilbene

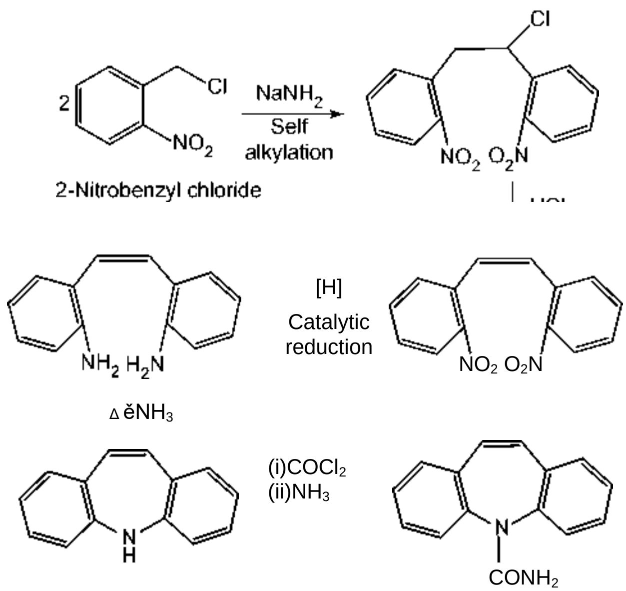
Mod de acțiune: Similar cu fenitoina, iminostilbenele limitează declanșarea repetitivă a potențialului de acțiune și pare să reducă rata de recuperare a canalului de sodiu dependent de tensiune de la inactivare.

o. Carbamazepină (Tegretol, Zen, Zeptol)



Dibenzazepină-5-carboxamidă

Synthesis



Carbamazepină

Metabolism: Metabolismul se desfășoară în mare parte prin forma epoxidică la legătura dublă *cis*-stillbene. Epoxidul este transformat în continuare în 10s și 11s- *trans*-diol.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă și prezintă polimorfism, ușor solubilă în apă, liber solubilă în clorură de metilen, dar puțin solubilă în acetonă și etanol. Carbamazepina inhibă canalele de sodiu dependente de voltaj. Carbamazepina, un derivat al ureei, este un agent anticonvulsivant cu spectru larg, dar este toxic, utilizat pentru tratarea convulsiilor parțiale și a crizelor bunicilor. De asemenea, este util în tratamentul durerii asociate cu nevralgia trigemenului.

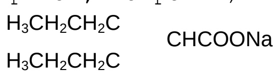
Test: este testat prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă .

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

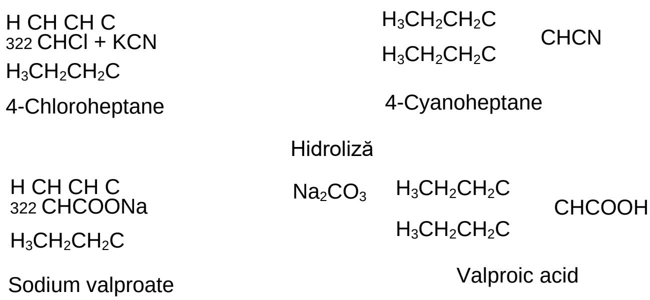
Forme de dozare: carbamazepină comprimate BP

X. Diverse

o. Valproat de sodiu (Epilex, Epival, Valparin)



Sinteză



Mod de acțiune: Valproatul produce reducerea afluxului canalelor de calciu și, de asemenea, prelungește timpul de activare tranzitorie a canalelor de sodiu inactivate. Un alt mecanism potențial contribuit este implicarea în metabolismul GABA, care este un neurotransmițător inhibitor, prin stimularea enzimei sintetice GABA acid glutamic decarboxilaze și inhibă enzima degradativă GABA GABA transaminaza.

Metabolismul acidului valporic: este metabolizat printr-o conjugare a grupării acidului carboxilic și oxidare pe unul dintre lanțurile hidrocarburice.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, higroscopică, foarte solubilă în apă, ușor până la liber solubilă în alcool. S-a raportat că există o corelație puternică între potența anticonvulsivă a valproatului și a altor acizi grași cu lanț ramificat și capacitatea acestora de

a reduce concentrația de aspartat cerebral. A fost eficient în crizele parțiale, generalizate și de absență.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente ermetice bine închise.

Forme de dozare: soluție orală de valproat de sodiu IP, BP, comprimate de valproat de sodiu IP, BP, comprimate de valproat de sodiu gastrorezistent BP

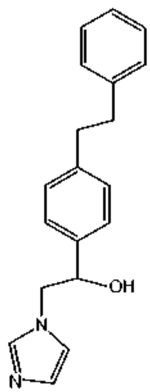
SAR de Valproat de sodiu

$H_3CCH_2CH_2C$
$H_3CCH_2CH_2C$ $_2CHCOONa$

- Activitatea anticonvulsivante crește odată cu creșterea lungimii lanțului.
- Introducerea unei duble legături scade activitatea.
- Introducerea unei grupe de alcool de 2° sau 3° sau înlocuirea carbonilului sau hidroxilului nu au niciun efect.

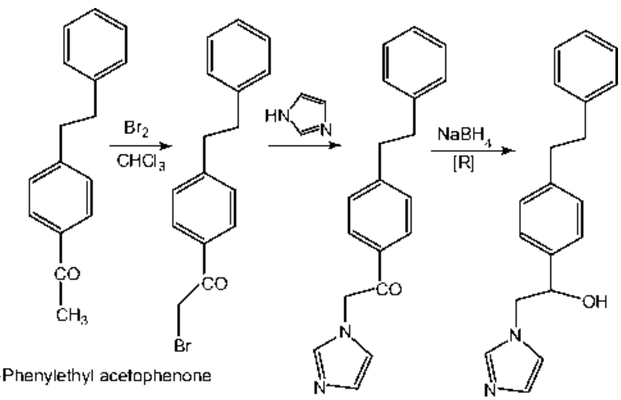
XI. Anticonvulsivante mai noi

a. Denzimol



N-[β-[4-(β-feniletil)fenil] -β -hidroxietil]imidazol

Sinteză

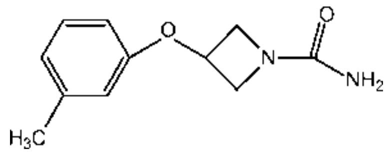


4-Phenylethyl acetophenone

Denzimol

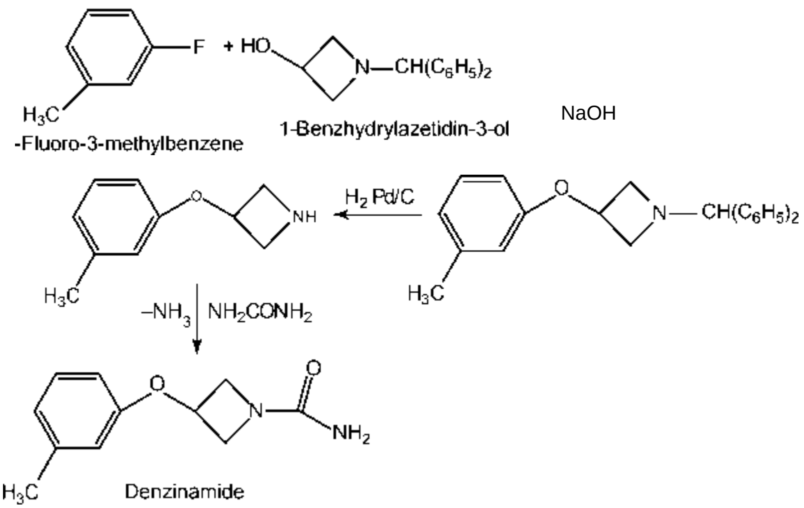
Proprietăți și utilizări: Este un amestec racemic, alb, inodor și pulbere cristalină, solubil în apă și alcool, utilizat în crize parțiale complexe.

b. Denzinamidă



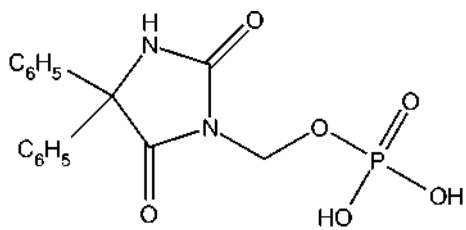
3-(*m* -toluoxi) azetidin-1-carboxamidă

Sinteză



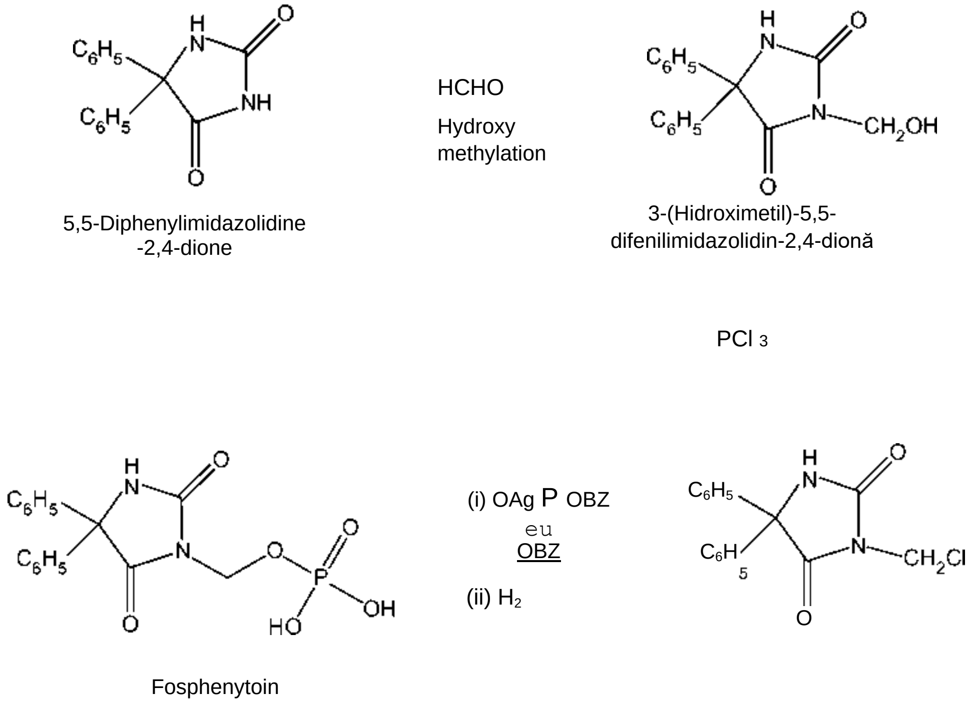
Utilizări: Folosit în convulsii parțiale și mici.

c. Fosfenitoină (Fosolin, Fosphen)



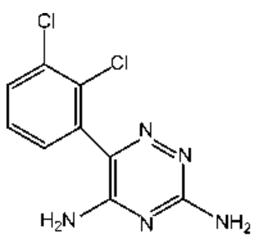
(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)metil dihidrogen fosfat

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este o formă promedicamentală a fenitoinei și este eliminată rapid de fosfataze in vivo pentru a forma fenitoină.

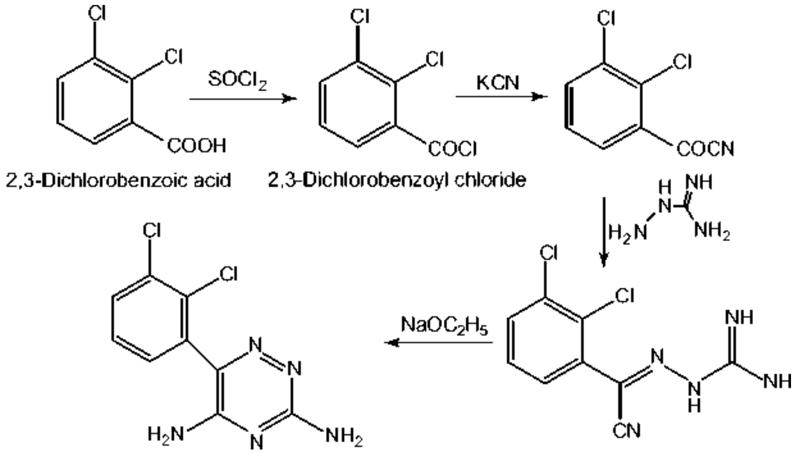
Doză: Pentru statusul epiliptic tonic-clonic: Adult: Ca echivalenți de fenitoină Na (PSE): Doza de încărcare: 15 mg/kg administrată, prin perfuzie IV la o viteză de 100–150 mg/min. Întreținere: Inițial, 4–5 mg kg/zi prin injecție IM sau perfuzie IV la o viteză de 50–100 mg/min; dozele ulterioare depind de răspunsul pacientului și de nivelurile plasmatice de fenitoină.



3, 5-Diamino-6-(2, 3-dichlorophenyl)-1, 2, 4-triazine

d. Lamotrigină (Lamogine, Lamitor, Lamorig)

Sinteză



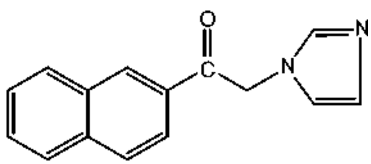
Lamotrigină

Metabolism: Este metabolizat prin *N*-glucuronidare și eliminarea urinară ulterioară a metabolitului său principal cuaternar 2- *N*-glucuronid și minor 5-amino- *N*-glucuronid.

Proprietăți și utilizări: Este unul dintre cele mai puternice și cu acțiune prelungită anticonvulsivante, cu potență similară sau mai mare decât cea a fenitoinei. Se poate dovedi a fi de valoare terapeutică în mai multe afecțiuni degenerative ale SNC , cum ar fi ischemia cerebrală, accidentul vascular cerebral și demența senilă. Nu au fost observate efecte secundare toxice. Este utilizat ca terapie suplimentară pentru tratamentul crizelor generalizate necontrolate satisfăcător de alte antipileptice . Acționează ca blocant al canalelor de sodiu utilizat pentru gestionarea convulsiilor tonico-clonice generalizate, mici, mioclonice și a smucirilor mioclonice la copii.

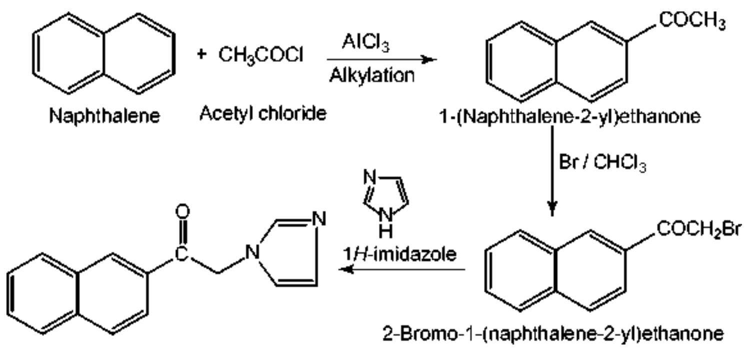
Doză: Pentru monoterapie în epilepsie: Adult: Inițial, 25 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmată de 50 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni; după aceea, creșteți doza cu maximum 50–100 mg la fiecare 1–2 săptămâni până la doza obișnuită de întreținere de 100–200 mg pe zi, ca o singură doză sau în două prize divizate. Unii pacienți pot necesita până la 500 mg pe zi.

e. Nafimidonă



1-(2-Naftoil metil)imidazol

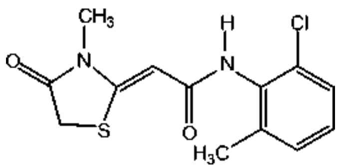
Sinteză



Nafimidone

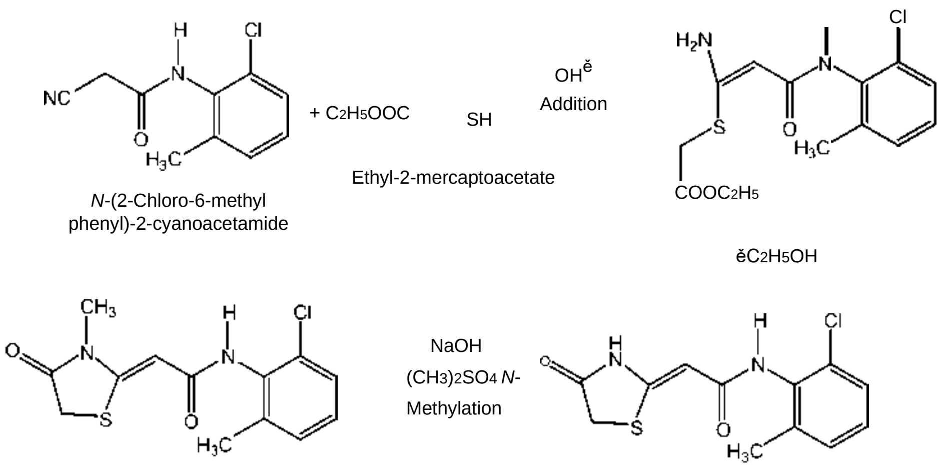
Proprietăți și utilizări: Efectul său farmacologic include protecție atât împotriva convulsiilor tonico-clonice, cât și a convulsiilor parțiale la rozătoarele cu un DE $_{50}$ comparabil cu cel al fenitoinei și fenobarbitalului. Folosit în crize tonico-clonice și parțiale.

f. Ralitolina



N-(2-clor-6-metil fenil)-(3-metil-4-oxotiazolidin-2-ilidin) acetamidă

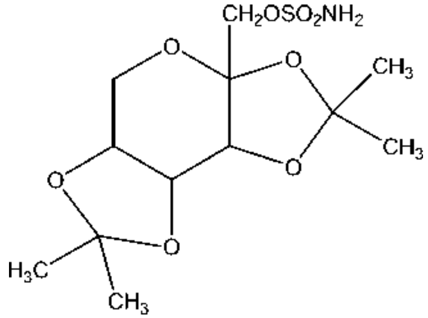
Sinteză



Ralitoline

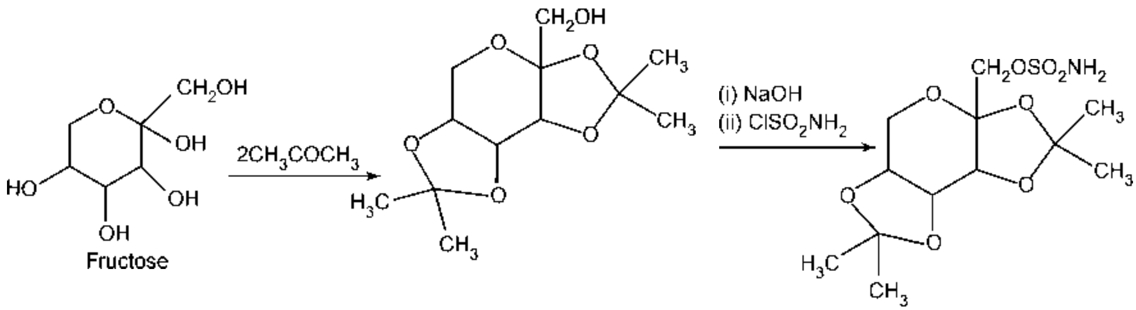
Proprietăți și utilizări: Este un blocant al canalelor de sodiu utilizat pentru gestionarea convulsiilor generalizate.

g. Topiramat (Epitop, Topamac, Topamat)



2,3:4,5-bis- *o*-(1-metiletilidină) -β - D- fructopiranoză sulfamat

Sinteză

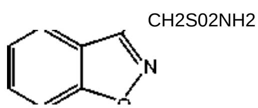


Topiramate

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, include eficacitate împotriva convulsiilor generalizate, absenței și convulsiilor mioclinice.

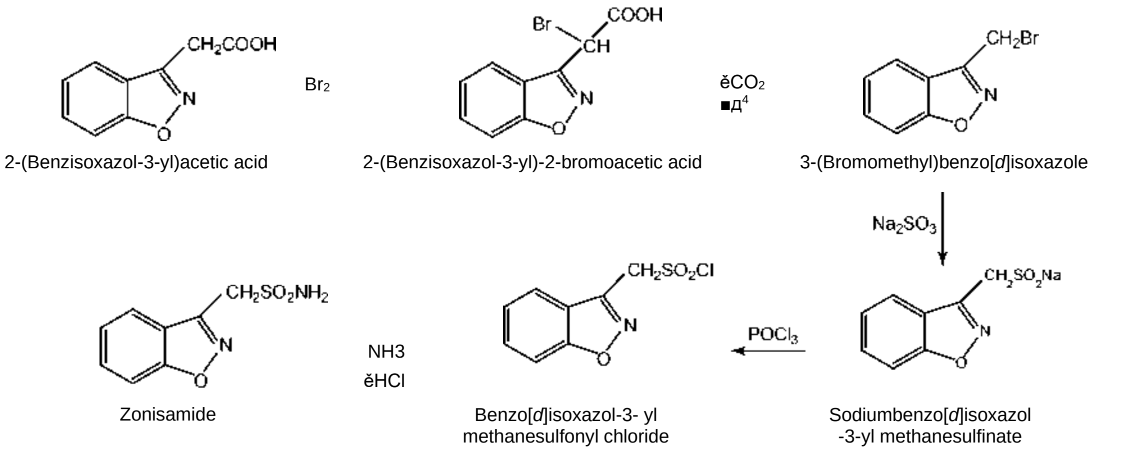
Doză: doza uzuală de 40 mg/zi în două prize.

h. Zonisamidă



1,2-benzizoxazol-3-metan sulfonamidă

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de ace albe, solubile în apă, cloroform, hexan, metanol, etanol, acetat de etil și acid acetic. De asemenea, are o activitate slabă de inhibare a anhidrazei carbonice, dar acest efect farmacologic nu este considerat a fi un factor major care contribuie la activitatea anticonvulsivă a zonisamidei. Folosit ca blocant al canalelor de sodiu previne crizele tonice.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiți și clasificați medicamentele utilizate pentru crize convulsive. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările unui compus important din fiecare clasă.
2. Scrieți o notă despre utilizările barbituricelor în terapia convulsivă.
3. Explicați hidantoinele ca un anticonvulsivant puternic. Descrieți sinteza și utilizările fenitoinei.
4. Scrieți o notă despre anticonvulsivantele derivate din fenil acetil uree.
5. Discutați parametadiona ca agent terapeutic utilizat în epilepsia mică.
6. Numiți câteva anticonvulsivante mai noi și descrieți sinteza oricăruia dintre ele.
7. Succinimidele oferă anticonvulsivante mai bine tolerate și mai puțin toxice. Justificați afirmația cu ajutorul unei relatări detaliate a unuia dintre compușii puternici care aparțin acestei categorii.
8. Denumiți medicamentul anticonvulsivant obținut prin înlocuirea „O” la C-2 al fenobarbitalului cu un atom de 2H. Subliniați sinteza și utilizările sale.
9. Descrieți o descriere a anticonvulsivantelor care au un sistem inel de dibenzodiazepină cu o porțiune carbamoil legată de atomul de *N*.
10. Descrieți diferențele structurale relative care apar între fensuximidă,

metsuximidă și etosuximidă. Dați numele lor chimice, utilizările și avantajele unuia față de celălalt.

11. Descrieți modul de acțiune al hidantoinelor și primidonei în organism.
12. Cum diferă modul de acțiune al oxazolidinedionelor și succinimidelor de hidantoine?
13. Descrieți în detaliu anticonvulsivantele derivate din benzodiazepine, care posedă o activitate cu spectru larg.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică* . Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. Casford NDP, Mc Donald IA și Schweiger EJ. „Progresul recent în cercetarea medicamentelor antiepileptice”. *Ann Rep Med Chem* 33: 61, 1998.
5. Gale K. „GABA și epilepsia: concepte de bază din cercetarea preclinic”. *Epilepsia* 33 (Suppl) 5: 53–512, 1992.
6. Gennaro AR (ed.). *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
7. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
8. Kupferberg HJ. „Strategii pentru identificarea și dezvoltarea de noi medicamente anticonvulsivante”. *Pharm Weekblad (Sci Ed)* 14(34): 132–38, 1992.
9. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
10. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
11. Mercier J. „Medicament anticonvulsivant”. În *Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* (2 volume) .Oxford: Pergamon Press, 1973.
12. Mac Donald RL și Mclean MJ. „Medicamente anticonvulsivante: mecanisme de acțiune”. *Adv Neurol* 44: 713–35, 1986.
13. Nanavati SM și Silverman RB. „Proiectarea potențialelor anticonvulsivante”. *J Med Chem* 32(24):13–21, 1989.
14. Pandeya SN și Dimmrock JR. „Evaluări recente ale teosemicarbozonelor și semicarbozonelor și compușilor înrudiți pentru activități antieoplazice și anticonvulsivante”. *Pharmazie* 48: 659–66, 1993.
15. Peter RJ și Rogawski MA. „De la serendipity la descoperirea rațională”. *Epilepsia New Antiepileptic Drugs* 33(Suppl)1: 51–56, 1992.
16. Reynolds EF. *Martindale: The Extra Pharmacopeia* (edn a 31-a). Londra: Royal Pharmaceutical Society, 1996.

17. Reynolds EF (ed.). *Martindale: The Extra Pharmacopeia* (edn a 31-a). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
18. Tomah JEP și Goodman LS. „Anticovulsivante”. *Pharma* Rev 28: 409, 1948.
19. Toman JEP și Taylor JD. „Mecanismul de acțiune și metabolismul anticonvulsivantelor”. *Epilepsia I* : 31–48 ,1952.
20. Vajda FJE. „Noi anticonvulsivante”. *Neuropharmacology* 514: 519–25, 1992.
21. Vida JA. „Anticovulsivante”. În *Chimie medicinală: O serie de monografii* Vol. 15. New York: Academic Press, 1977.
22. Woodbury DM, Penry JK și Schmidt RP. *Medicamente antiepileptice* . New York: Raven Press, 1972.

Capitolul 10

Agenți antiparkinsonism

INTRODUCERE

Parkinsonismul, ca entitate clinică, a fost descris pentru prima dată de James Parkinson în 1817. Este un sindrom având caracteristici de akinezie, rigiditate musculară, tremor, salivație excesivă, seboree, modificări ale dispoziției (în special depresie) și leziuni hepatice care pot fi prezente la anumiți pacienți.

Baza patofiziologică a acestei tulburări idiopatice se poate referi la expunerea unor neurotoxine nerecunoscute sau a oricărei generații de radicali liberi. În mod normal, concentrațiile mari de dopamină în ganglionii bazali ai creierului sunt reduse în cazul bolii Parkinson și al încercărilor farmacologice de restabilire a activității dopaminergice cu levadopa și agonist dopaminergic care au avut succes în alternarea multor caracteristici clinice ale acestei tulburări. O abordare alternativă sau complementară a fost restabilirea echilibrului normal al influențelor colinergice și dopaminergice asupra ganglionilor bazali cu medicamente antimuscarinici.

Circuitele funcționale dintre cortex, ganglionii bazali, talamus și neurotransmițători sunt indicate în continuare. În boala Parkinson, există o degenerare a neuronilor în pars compacta a substanței negre, ducând la hiperactivitate pe căile indirecte și creșterea activității glutamatergice de către nucleul subtalamic (Fig. 10.1).

Mod general de actiune: Boala Parkinson este o afectiune neurodegenerativa progresiva cu defecte motorii datorate dezechilibrului dintre receptorii dopaminergici (receptorii inhibitori-D_2 si exitatori-D_1). Acestea sunt amplificate de canalele K^+ și, respectiv, de canalele de Ca^{2+}. Boala Parkinson se caracterizează prin deficit de dopamină. Se consideră că levodopa acționează prin receptorii D1 și D2 prezenți în striat și reglează activitatea celor două căi având efecte opuse asupra aportului talamic către cortexul motor pentru a produce mișcări cinetice netede.

Alte categorii de medicamente antiparkinsoniene influențează metabolismul dopaminei și levodopei. În periferie, levodopa este transformată în 3-orto metildopa în prezența *catecol-O-metil transferazei (COMT)* și în dopamină în prezența dopa

decarboxilazei. Aceste căi metabolice sunt inhibate de tolcapone, entacaponă și, respectiv, carbidopa, benzaserizidă.

În creier, dopamina este transformată în acid homovanilic catalizat de *monoaminoxidaza B (MAO-B)* . Aceasta este inhibată de inhibitorii MAO-B selegilină, iar dopamina este protejată să rămână în neuroni pentru a regla echilibrul inhibitor și excitator.

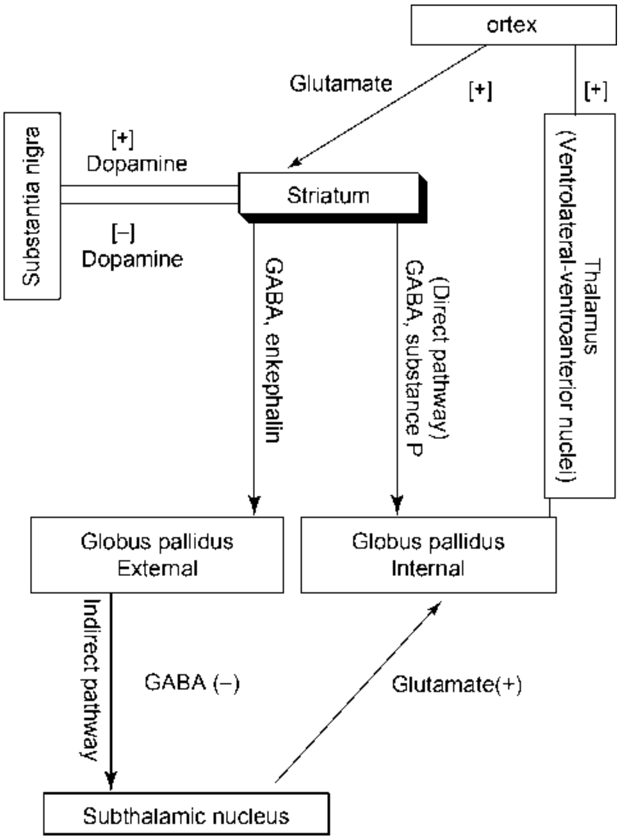


Figura 10.1 Circuite funcționale.

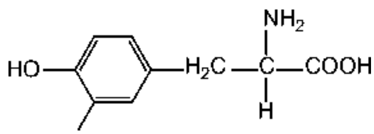
CLASIFICARE

Medicamentele utilizate în tratamentul parkinsonismului pot fi clasificate după cum urmează:

1. Medicamente care afectează dopamina cerebrală

i. Medicamente care cresc nivelul creierului de dopamină

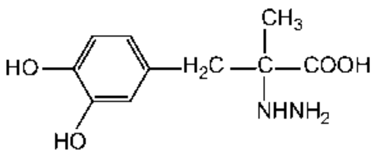
o. Levodopa

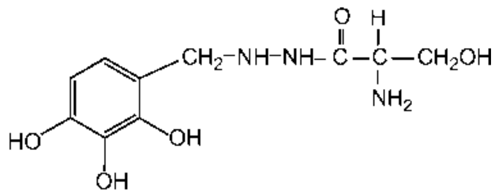


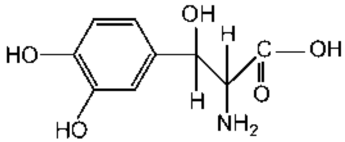
HO

ii. Medicamente care scad metabolismul dopaminei

b.

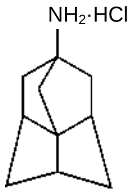




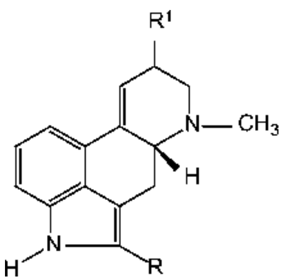


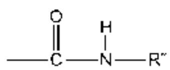
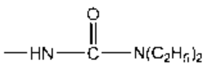
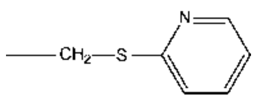
o. Carbidopa

iii. Eliberatori de dopamină



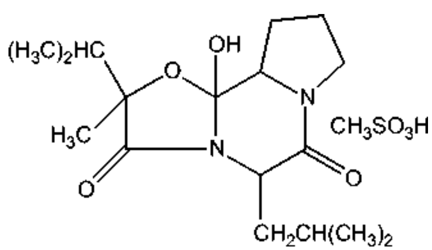
iv. Dopamine receptor stimulation: Dopaminergic agonists

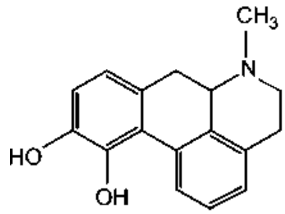


Name	R	R^1
Bromocriptine	–Br	
Lisuride	–H	
Ergoline	–H	

o. **Amantadină HCI**

R'' =





Apomorphine

v. Conservarea dopaminei, inhibitor MAO-B

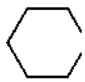
o. Selegilină HCI

CH 3

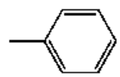
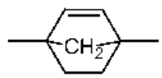
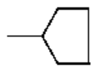
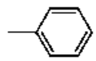
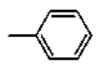
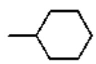
C6H5CH2CNCH2CCH

H CH 3

11. Agenți anticolinergici i. Analogi de piperidină

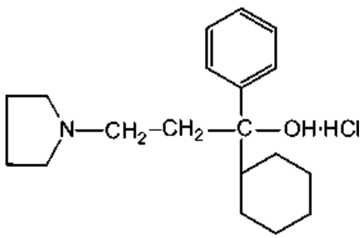


R 1
NCH2CH2COH
R 2

S. no	Name	R_1	R_2
1	Biperiden		
2	Cycrimine		
3	Trihexyphenidyl hydrochloride		

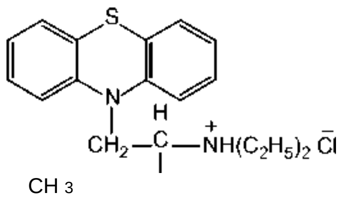
ii. Analogi de pirolidină

o. Prociclidină HCI



iii. Analogi ai fenotiazinei a.

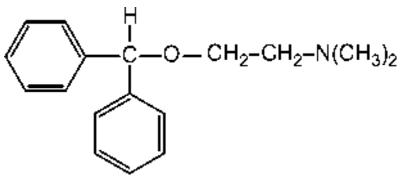
Etopropazină HCI



Antihistaminice cu activitate

anticolinergică centrală **b.**

Difenhidramină



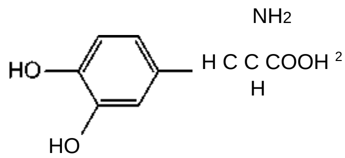
111. Medicamente diverse

- Antidepresive: amitriptilină, trazadonă
- α-tocoferol (vitamina E)
- Inhibitor de eliberare a glutamatului: lamotrigină
- Antagonist al receptorilor de glutamat: Remacemid
- Factorul neurotrofic derivat din gliale: GDNF
- Benztropină
- Citrat de orfenadrin
- Clorfenoxamină HCI

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Medicamente care afectează dopamina cerebrală

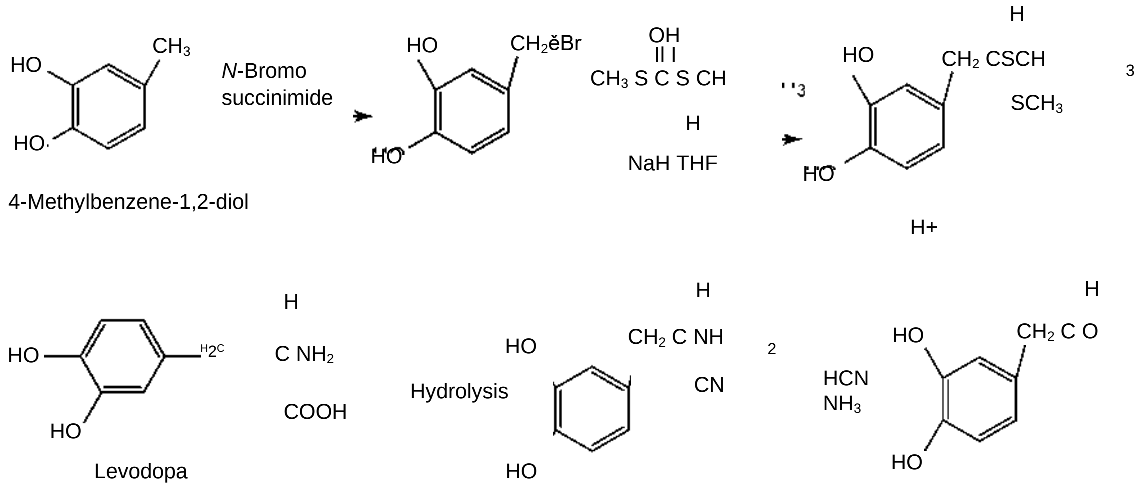
a. Levodopa (Bidopal, Benspar, Madopar)



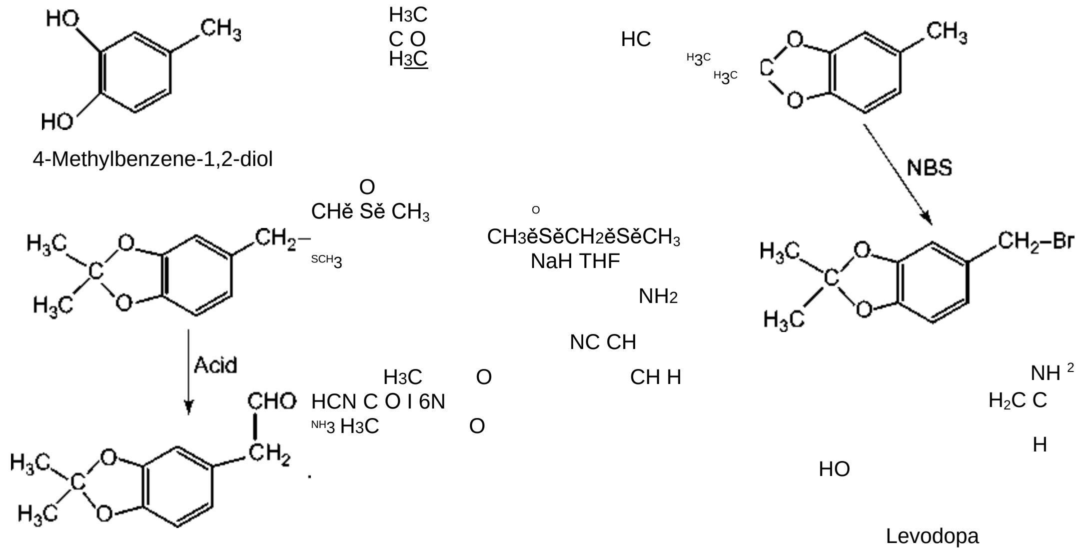
Acid 2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic

Sinteză

Traseul-I. Din: 4-metilbenzen-1,2-diol



Traseul-II. Din: 4-metilbenzen-1,2-diol



Metabolism: Levodopa este absorbită rapid prin transportul activ în tractul gastro-intestinal (GI) și odată absorbită, 95% este decarboxilată la periferie la dopamină, care este metabolizată în continuare în acid dihidrofenilacetic și acid homovanilic, care sunt excretați prin urină.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în acid clorhidric 1 M, ușor solubilă în apă și insolubilă în etanol. Folosit ca precursor de dopamină și în tratament

a bolii Parkinson. De asemenea, este utilizat pentru a trata sindromul neurologic asemănător parkinsonismului al intoxicației cu mangan, în care există și o deficiență de dopamină în ganglionii bazali. Levodopa este un precursor al melaninei și poate activa melanomul malign latent. Efectele levodopei asupra bradikineziei și rigidității sunt mai rapide și mai complete decât efectele asupra tremorului.

Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru prin încălzire, dacă este necesar. La aceasta se adaugă acid acetic anhidru, dioxan și violet cristal și se titează cu acid percloric 0,1 M. Punctul final este apariția culorii verde.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza orală inițială este de 100 mg până la 1 g/zi în doze divizate cu mese; doza de întreținere este de 2,5 până la 6 g pe zi și nu trebuie să depășească 8 g.

Forme de dozare: Levodopa capsule IP, BP, Levodopa comprimate IP, BP, Co-beneldopa capsule BP, Co-beneldopa comprimate dispersabile BP, Co-careldopa comprimate BP

b. Carbidopa (Lodosyn)

CH 3

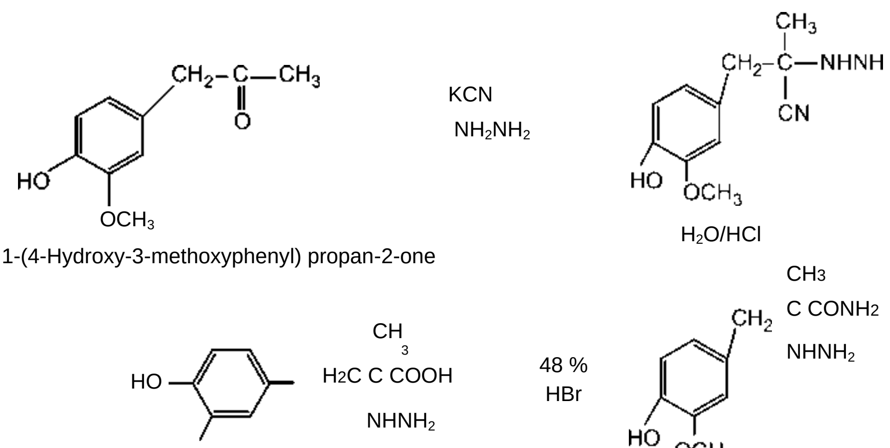
HO H 2 C C COOH

NHNH 2

HO

Acid 3-(3,4-di-hidroxifenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoic

Sinteză



Carbidopa

Metabolismul Carbidopa: este un aminoacid sintetic precursor al (–) norepinefrinei, care este absorbit din intestin și metabolizat în norepinefrină. Este metabolizat în continuare de COMT și MAO pentru a forma metanefrină și normetanefrine. Mai departe, ele sunt supuse metabolizării de către MAO în acid

3-metoxi-4-hidroxi mandilic.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau alb-gălbuie, se dizolvă în acizi minerali diluați, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, insolubilă în clorură de metilen. Nu are acțiuni terapeutice directe în sine, ci este folosit doar pentru a proteja levodopa și L -5- hidroxitriptofanul . Ambele sunt decarboxilate de aminoacid aromatic decarboxilază. Când se administrează concomitent cu levodopa, este necesară doar aproximativ 25% atâta levodopa. Debutul răspunsului este mai rapid.

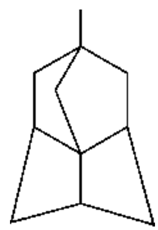
Test: Se dizolvă substanța în acid acetic anhidru și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: comprimate de co-carbidopa IP, BP

c. Amantadină HCI (Symmetrel)

NH2.HCI



Mod de acțiune: Amantadina pare să acționeze prin promovarea sintezei presinaptice și a eliberării de dopamină în creier. Acționează asupra receptorilor de glutamat prin care sistemul dopaminergic exercită posibila influență asupra reglarii receptorilor D_1 și D_2 .

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, care sublimează la încălzire. Liber solubil în apă și alcool. Amantadina o amină organică în cușcă, este un agent antiviral util în prevenirea și tratarea gripei A_2 . Posedă atât activitate antiparkinsonică, cât și antivirală.

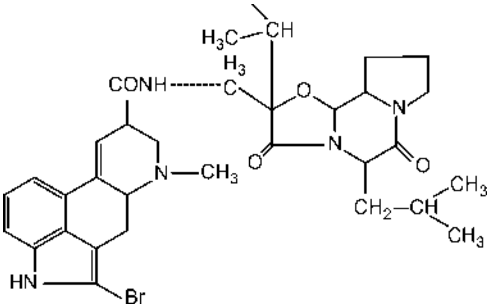
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doza: In tratamentul Parkinsonismului, doza initiala este de 100 mg/zi, crescuta la 100 mg de doua ori pe zi, dupa o saptamana.

Forme de dozare: Amantadină HCI capsule IP, Amantadină capsule BP, Amantadină soluție orală BP

d. Mesilat de bromocriptină (Parlodel, Proctinal, Sicriptin)

H3C



CONH
N—CH3
HN
Br
H3C
CH
H3
C
O
N
N
O
O
CH2—CH
CH3
CH3

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină fină albă sau ușor colorată, insolubilă în apă, solubilă în metanol și etanol, puțin solubilă în clorură de metilen. Este un derivat de ergot. Bromocriptina imită acțiunea dopaminei. Adăugarea unui atom de brom face din alcaloidul criptin un agonist dopaminergic puternic la receptorul D2 și un antagonist la situsurile D1 . Este utilizat ca adjuvant la levodopa.

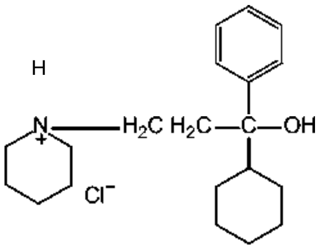
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 10 volume de acid acetic anhidru și 70 de volume de anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Bromocriptina este foarte sensibilă la lumină și, prin urmare, trebuie păstrată într-un recipient ermetic bine închis, ferit de lumină.

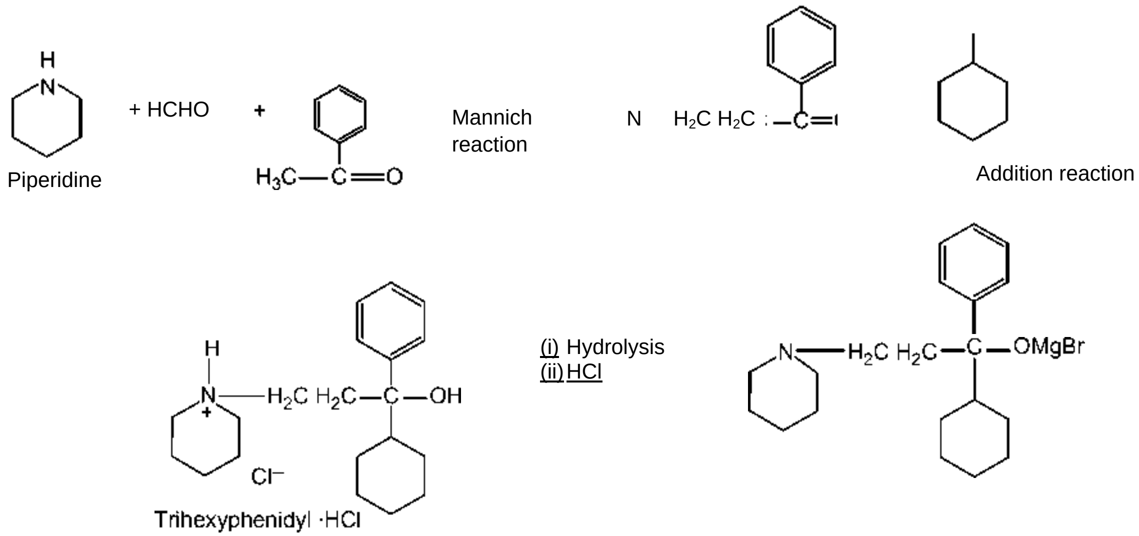
Forme de dozare: tablete de mesilat de bromocriptină IP, capsule de mesilat de bromocriptină IP, capsule de bromocriptină BP, comprimate de bromocriptină BP

II. Agenți anticolinergici

a. Trihexifenidil HCI (Triphen, Parkin, Pacitan)



Sinteză


H
N
Piperidine
+ HCHO
+
H3C—C=O
Mannich
reaction
N H2C H2C
C
Addition reaction
(i) Hydrolysis
(ii) HCl
N—H2C H2C—C—OMgBr
H
N
+
—H2C H2C—C—OH
Cl−
Trihexyphenidyl ·HCl

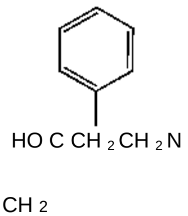
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool și clorură de metilen. Acest medicament introdus în 1958, are activitate de blocare a ganglionilor, predominând activitatea sa periferică asemănătoare atro-pinului. Activitatea sa terapeutică se bazează pe activitatea ulterioară. Este mai eficient decât levodopa împotriva tremorului Parkinson.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doza: Doza orală inițială este de 1 mg în prima zi, urmată de 2 mg zilnic după 3 până la 5 zile; doza de întreținere este de 6 până la 10 mg/zi în 3 până la 4 prize, dar nu depășește 20 mg/zi.

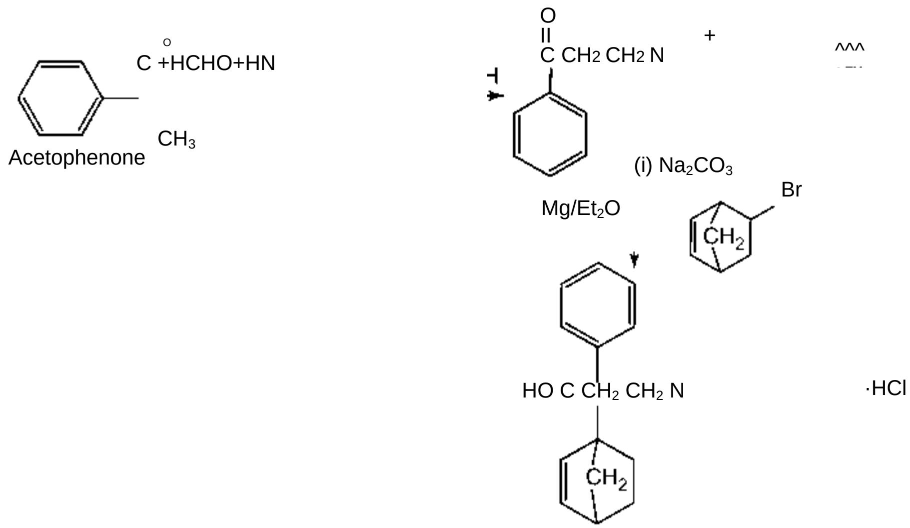
Forme de dozare: comprimate de trihexifenidil BP

b. Biperiden HCI (clorhidrat de Akineton)



1-(Biciclo hept-2-en-1-il)-1-fenil-3-(piperidin-1-il)propan-1-ol

Sinteză



Biperiden . HCl

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, foarte puțin solubilă în clorură de metilen, ușor solubilă în apă și în alcool. Reduce tremorul,

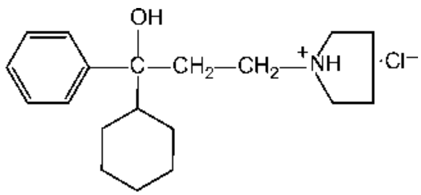
akinezia și rigiditatea musculară, salivarea și transpirația.

Doza: In tratamentul parkinsonismului, 2 mg de 3 sau 4 ori/zi.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se titează cu hidroxid de potasiu alcoolic 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

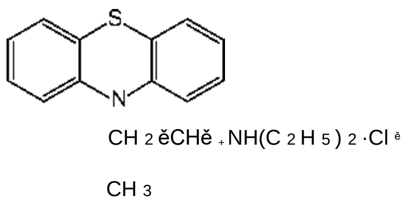
c. Prociclidină HCI (Kemadrin, Picidin, Prodină)



Doza: Doza orală inițială este de 7,5 mg/zi în 3 sau 4 prize divizate după mese; doza de întreținere este de obicei de 20 până la 30 mg/zi.

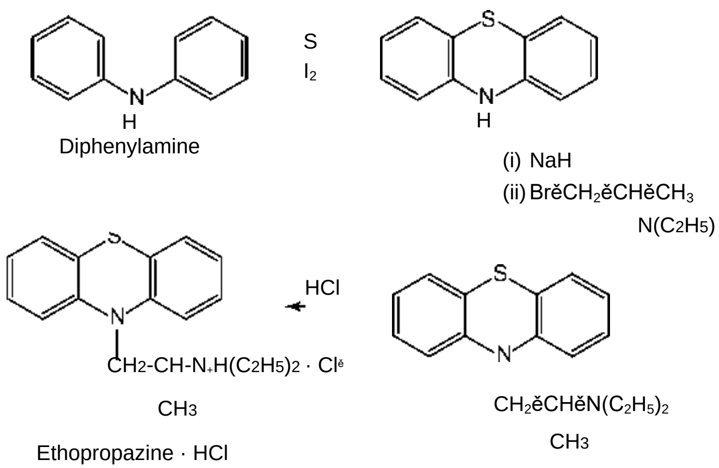
Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate la „Medicamente anticolinergice” în sec. III.

d. Etopropazină HCI (Parsidol)



Clorhidrat de 10-[2-(dietilamino)propil]fenotiazină

Sinteză



Mod de acțiune: Aceste medicamente acționează prin reducerea activității colinergice dezechilibrate în striatul pacienților cu Parkin Sonian.

Proprietăți și utilizări: Somnolența este frecventă și medicamentul poate provoca crampe musculare și hipertensiune arterială. Folosit în special pentru controlul rigidității. Este un adjuvant util al agenților antiparkinson.

Doza: Doza orală uzuală este inițial de 50 mg/zi, crescută lent la 500 mg/zi în prize divizate.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Definiți și clasificați agenții antiparkinsonism. Descrieți sinteza și utilizările oricăror două.
2. Scrieți modul general de acțiune al agenților antiparkinsonism și sinteza dopaminei.
3. Descrieți sinteza etopropazinei și biperidenului.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn. a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică.* Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de Sănătate. Londra, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill Inc., 2006.
4. Burger A. *Droguri care afectează sistemul nervos central Cercetări medicinale,* voi. 2. New York: Dekker, 1968.
5. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
6. *Farmacopeea indiană.* Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
7. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor.* New York: John Wiley, 1995.
8. Lemke TL și William DA. Principiul chimiei medicinale al lui Foye (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.

Capitolul 11

Relaxante musculare scheletice

INTRODUCERE

Relaxantele musculare scheletice sunt medicamente care sunt capabile să reducă spasmul sau spasticitatea nedorite fără a interfera cu conștiința și mișcările voluntare normale. Aceste medicamente pot găsi o aplicație importantă în diferite afecțiuni neurologice sau musculare ale scheletului.

Medicamentele care provoacă deprimarea funcțiilor motorii care duc la relaxarea mușchilor voluntari sunt cunoscute ca relaxante musculare. Medicamentele care acționează asupra mușchilor scheletici se împart în două mari grupe terapeutice, cele utilizate în timpul procedurilor chirurgicale și în secțiile de terapie intensivă pentru a provoca paralizie (adică blocante neuromusculare) și cele utilizate pentru a reduce spasticitatea într-o varietate de afecțiuni neurologice (adică spasmolitice). Blocanții neuromusculari inhibă transmiterea la placa terminală neuromusculară și blochează controlul sistemului nervos central. Aceste componente sunt utilizate în principal ca adjuvant în anestezia generală.

În secolul al XVI-lea, exploratorii europeni au descoperit că nativii din bazinul Amazonului din America de Sud foloseau o otravă cu săgeți (Curare) care producea moartea prin paralizia mușchilor scheletici. Compoziția activă din curare, *d*-tubocurarina și derivații săi sintetici au avut o influență enormă asupra practicii anesteziei și chirurgiei.

În practică, blocarea funcției plăcii de capăt este realizată prin două mecanisme de bază. Blocarea farmacologică a agonistului fiziologic acetilcolină este caracteristică medicamentelor blocante neuromusculare. Aceste medicamente împiedică accesul transmițătorilor la receptor și previn depolarizarea. Prototipul acestui subgrup nedepolarizant este *d*-tubocurarina. Blocarea transmiterii poate fi produsă și de un exces de agonist depolarizant, și anume, acetilcolină și medicamentul blocant depolarizant, succinilcolina.

Contracțiile mușchilor scheletici apar atunci când există o eliberare de acetilcolină din veziculele presinaptice și acționează asupra receptorilor acetilcolinergici postjoncționali din placa terminală motorie. O boală autoimună, miastenia gravis, asociată cu relaxarea mușchilor scheletici este produsă din cauza pierderii receptorilor ace tilcolinergici din joncțiunea neuromusculară. În condiții fiziologice normale, relaxarea poate fi produsă de relaxantul mușchilor scheletici, care se leagă pentru a antagoniza acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor de acetilcolină ai joncțiunii neuromusculare.

CLASIFICARE

I. Medicamente blocante neuromusculare

a. Relaxante musculare nedepolarizante

- Clorura de tubocurarina
- Iodură de metocurină
- Trietiodură de galamină
- Bromură de pancuroniu
- Bromură de hexafluoronium
- Bromură de fazadiniu
- Clorura de alcuroniu
- Bromură de paucroniu
- Iodură de stercuroniu

b. Medicamente blocante neuromusculare depolarizante

- Clorura de suxametoniu sau clorură de succinil colină
- Clorura de suxetoniu
- Bromură de decametoniu

II. Relaxante musculare cu acțiune centrală a. Carbamații

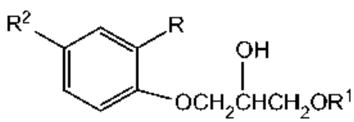
C3H7

H2NCOCH2CCH2OCNH2

O CH 3 O

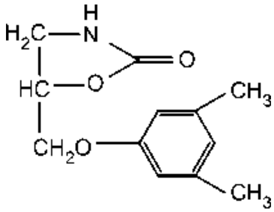
Meprobamat

b. Monoeteri de glicerol și analogi

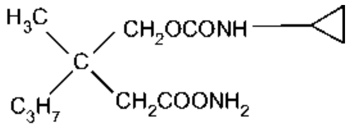


Nume	**R**	**R 1**	**R 2**
Mefenasin	$-CH_3$	– H	– H
Mefenesin carbamat	$-CH_3$	$-CONH_2$	– H
Guaifenesin	$-OCH_3$	– H	– H
Metocarbamol	$-OCH_3$	$-CONH_2$	– H
Carbamat de clorfenezină	– H	$-CONH_2$	– Cl

c. Alcandioli substituiți

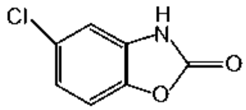


Metaxalonă



Lorbamate or Carisoprodal

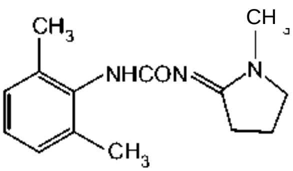
d. Analogi de benzoxazol



Chlorozoxazone

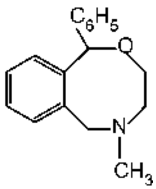
e. Baze heterociclice

i. Xilobam

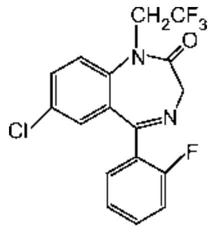


Zoxazolamină

ii. Benzodiazepine

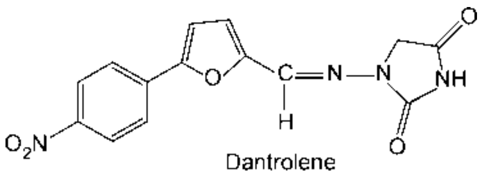


Nefopam



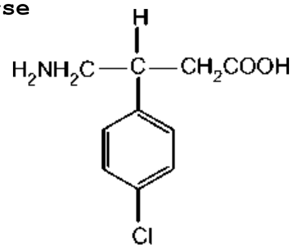
Fletazepam

f. Analog de imidazol

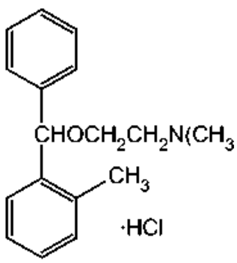


Dantrolene

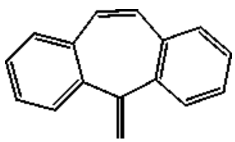
g. Medicamente diverse



Baclofen



Orphenadrine



CHĕCH2CH2N (CH3) 2HCl

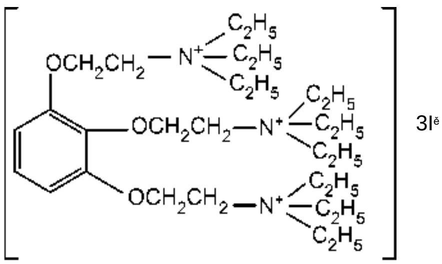
Ciclobenzaprină

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

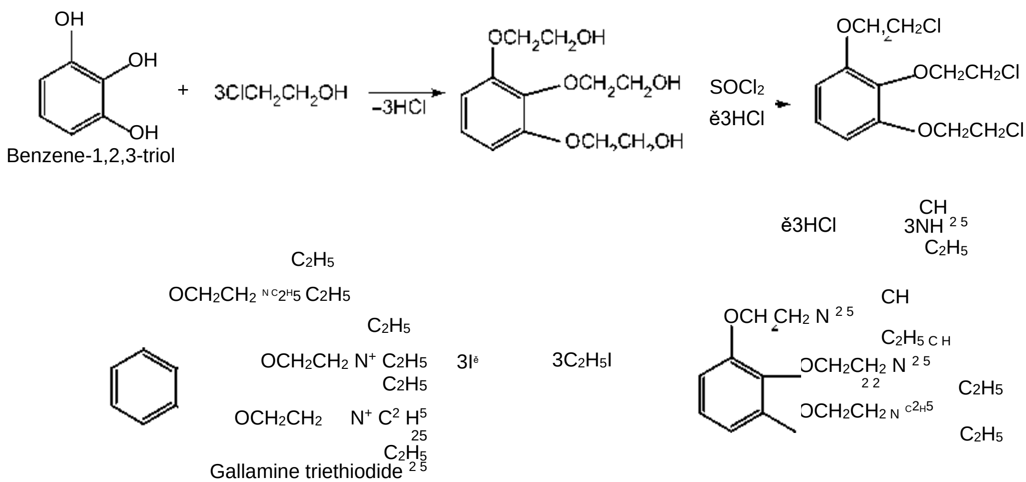
I. Agenți de blocare neuromusculară a. Blocante nedepolarizante

Mod de acțiune: Blocanții nedepolarizanți au afinitate pentru receptorii colinergici de la placa terminală musculară. Receptorul este o proteină cu cinci subunități dispuse asemănător cu o rozetă, înconjurând canalul de sodiu. Cele două subunități poartă două situsuri de legare a acetilcolinei; au grupări încărcate negativ, care se combină cu capul cationic al acetilcolinei duce la deschiderea canalului de sodiu. Majoritatea blocanților nedepolarizanți au doi sau mai mulți atomi de azot cuaternari, care oferă atracția necesară către același loc pentru legare, astfel încât acetilcolina eliberată de terminația nervoasă nu se poate lega pentru a genera potențial de acțiune și produce o proprietate relaxantă musculară.

i. Trietiodură de galamină (Flaxedil)



Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă de natură higroscopică. Insolubil în clorură de metilen, solubil în apă și ușor solubil în

alcool. Este un blocant neuromuscular nedepolarizant folosit ca adjuvant al anesteziei, astfel incat sa se realizeze relaxarea musculara depozit.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid formic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

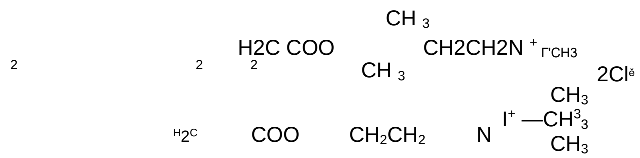
Doză: Pentru tratamentul paraliziei mușchilor membrelor, doza inițială IV sau IM 1 mg/kg greutate corporală; pentru chirurgie abdominală, 1,5 mg/kg greutate corporală; doza de întreținere este de 500 µg până la 1 mg la fiecare 30 până la 60 de minute, la intervale, dacă este necesar. Doza trebuie redusă atunci când este utilizat împreună cu anestezice precum eter, ciclopropan etc.

Forme de dozare: Gallamină trietiodură injectabilă IP, Gallamină injectabilă BP

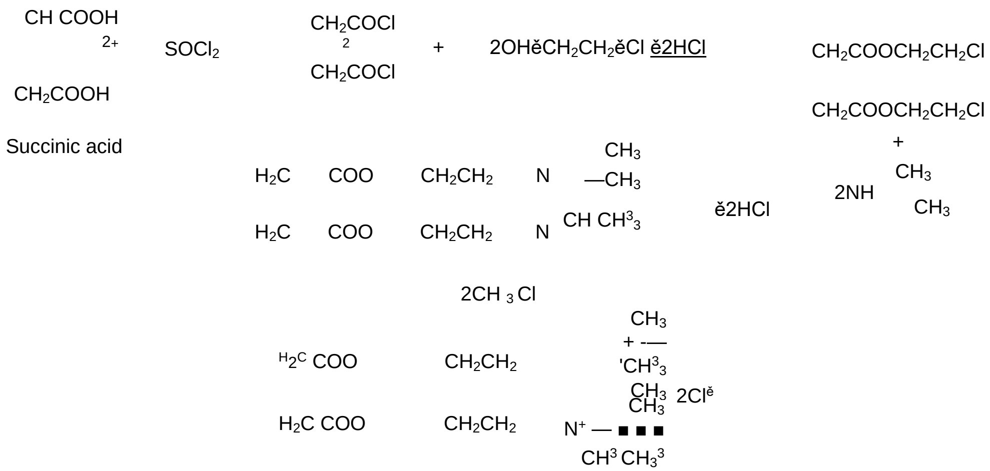
b. Blocante neuromusculare depolarizante

Mod de acțiune: Aceste medicamente depolarizează potențialul plăcii terminale musculare prin deschiderea canalelor de Na^{+}, deoarece acetilcolina produce inițial convulsii și fasciculații. Ele nu se disociază rapid de receptori și produc depolarizare parțială prelungită a mușchilor și plăcilor, ducând la inactivarea canalelor de sodiu din cauza scăderii potențialului membranar.

II. Clorura de succinil colină



Synthesis



Clorura de succinil colină

Utilizări: Se folosește pentru relaxarea mușchiului scheletic pentru manipularea

ortopedică a intubației endotrahiale.

i. . Relaxante musculare cu acțiune centrală

Mod general de acțiune: Acestea deprimă selectiv reflexele polisinaptice spinale și supra-spinaptice implicate în reglarea tonusului muscular, fără a afecta semnificativ reflexul de întindere mediat monosinaptic.

a. Carbamații

i. Meprobamat

C3H7

HNC OCH C CH OC NH
2 22 2

O CH 3 O

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în Sedative și hipnotice sec III

b. Monoeteri de glicerol și analogi

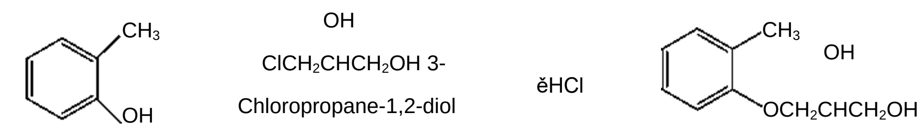
Sinteza Mefenesinei (Tolserol) și Guaifenesinei

(i) Mefenesină



Mefenezina

Sinteză

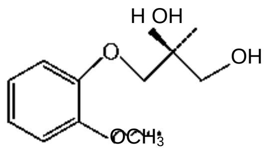


2-metil fenol

Metabolizarea derivaților de mefenezina: Produsul metabolic major al mefenezinei este acidul β- (*o* -toxi)-lactic, care este inactiv. Datorită metabolizării (oxidării) ușoare a mefenesinei la acidul lactic corespunzător, derivații săi carbamat sau succinat prezintă o durată mai lungă, deși mai puțin activă decât medicamentul de bază.

Doza: Mefenesin: Doza orală uzuală este de 0,5 sau 1 g de 1 până la 6 ori pe zi, conform cerințelor.

ii. Guaifenesin

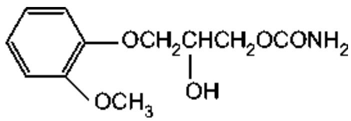


3-(2-metoxifenoxi)propan-1,2-diol

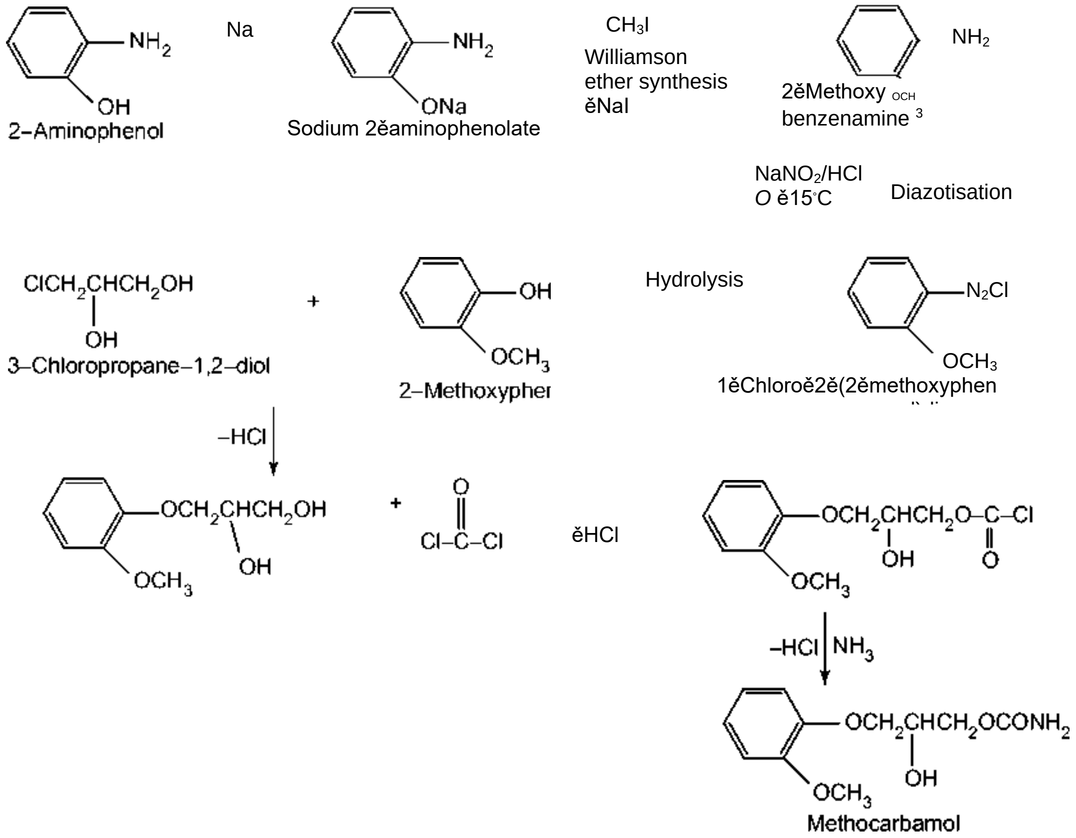
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în alcool, puțin solubilă în apă și folosită ca expectorant.

Test: Substanța se dizolvă într-un amestec proaspăt preparat de 1 volum de anhidridă acetică și 7 volume de piridină fierbe sub un condensator de reflux și apoi se răcește. La aceasta se adaugă apă și se titrează cu hidroxid de sodiu 1 M folosind fenolftaleina ca indicator. Punctul final este apariția culorii roz.

iii. Metocarbamol (Robinax)



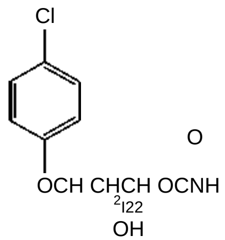
Sinteză


NH2
OH
2–Aminophenol
Na
NH2
ONa
Sodium 2ĕaminophenolate
CH3I
Williamson
ether synthesis
ĕNaI
NH2
2ĕMethoxy OCH
benzenamine 3
NaNO2/HCl
O ĕ15°C
Diazotisation
ClCH2CHCH2OH
OH
3–Chloropropane–1,2–diol
+
OH
OCH3
2–Methoxypher
Hydrolysis
N2Cl
OCH3
1ĕChloroĕ2ĕ(2ĕmethoxyphen
–HCl
OCH2CHCH2OH
OH
OCH3
+
O
Cl–C–Cl
ĕHCl
OCH2CHCH2O–C–Cl
OH
O
OCH3
–HCl
NH3
OCH2CHCH2OCONH2
OH
OCH3
Methocarbamol

Utilizări: Folosit în Parkinsonism și, de asemenea, în accidente cerebro-vasculare.

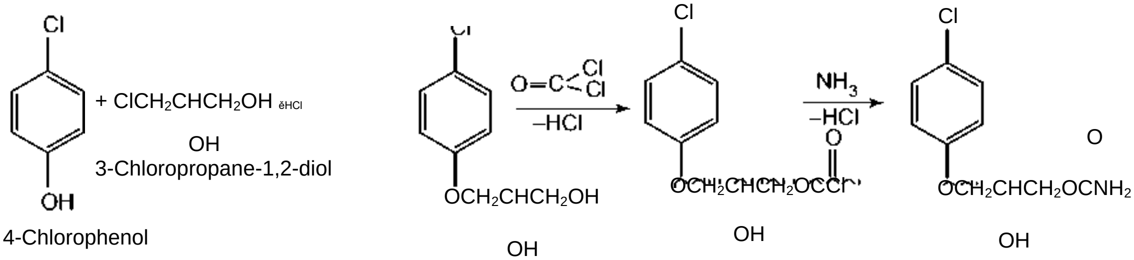
Doza: Doza orală inițială este de 1,5 până la 2 g, de 4 ori pe zi în primele 2 sau 3 zile, urmată de 2,25 până la 4,5 g pe zi în 2 sau 4 prize; IV, 1 până la 3 g pe zi, administrate cu o viteză care nu depășește 0,3 g/min; prin IM, 1 g la 8 ore.

iv. Carbamat de clorfenezină (maolat)



3-(*p*-Chloro phenoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate

Synthesis



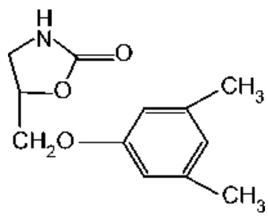
Chlorphenesin carbamate

Uses: It is used to diminish skeletal muscle spasms resulting from osteoarthritis and vertebral disk syndrome.

Dose: The initial usual dose is 800 mg thrice/day and reduced to 400 mg four times/day, or less as required.

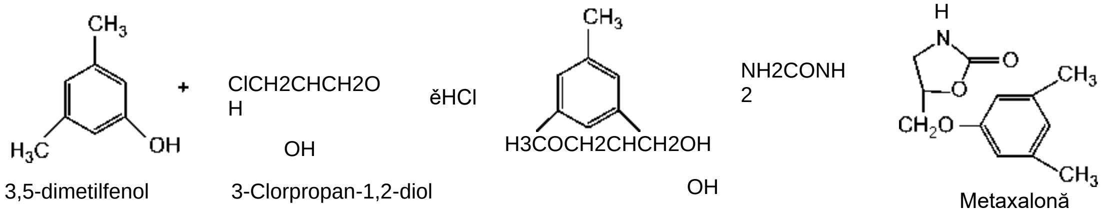
c. Substituted alkanediols

i. Metaxalone (Skelaxin)



5-[(3,5-xilox)metil]-2-oxazolidonă

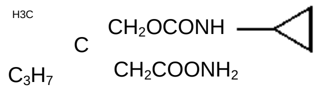
Sinteză



Utilizări: Se utilizează pentru spasmele musculare scheletice locale.

Doza: Doza uzuală este de 800 mg de 3 sau 4 ori/zi.

ii. Lorbamat

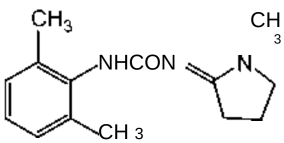


Sinteză

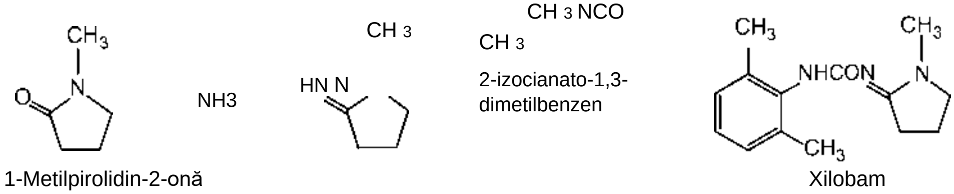


Utilizări: Folosit ca relaxant muscular.

iii. Xilobam

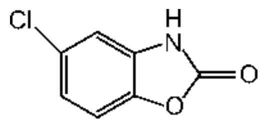


Sinteză



d. Analogi de benzoxazol

1. Clorzoxazonă (New Panazox, Ontacplus)



5-Clorbenzo-oxazol-2-onă

Sinteză



N-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl) formamide   Chlorzoxazone

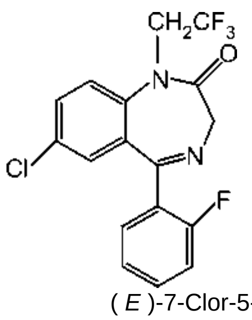
Utilizări: Se obține prin ciclizarea *o*-hidroxil benzformamidei. Folosit ca relaxant al mușchilor scheletici pentru reducerea spasmului muscular dureros, cum ar fi entorsele micozite și durerile de spate acute sau cronice.

Doza: Doza inițială uzuală este de 500 mg de 3 sau 4 ori/zi, doza de întreținere este de 250 mg.

e. Baze heterociclice

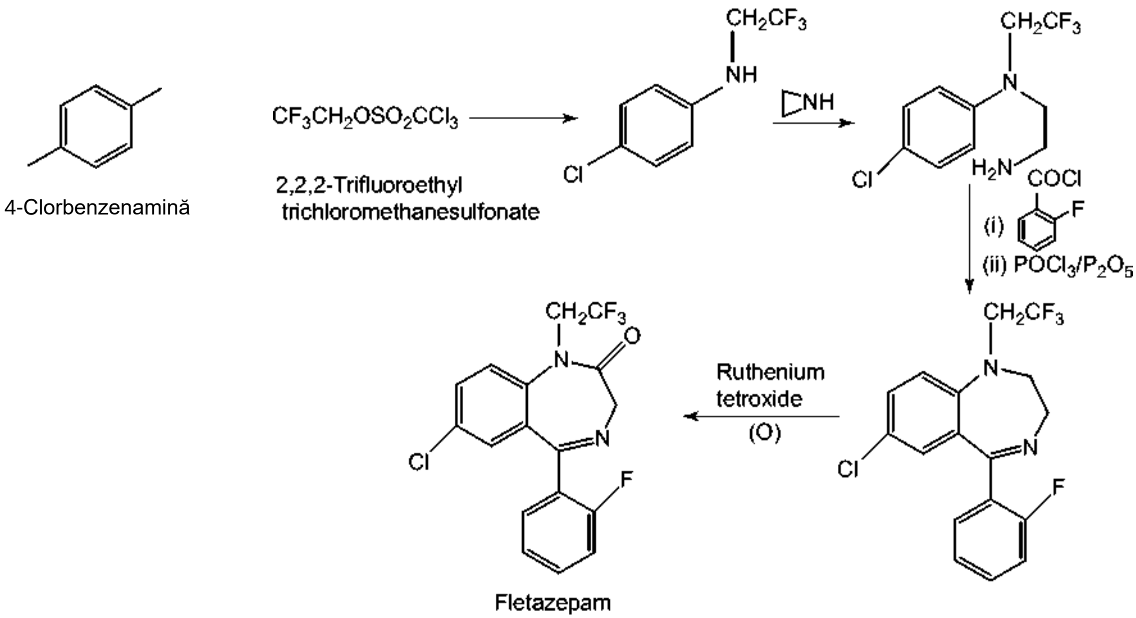
Modul de acțiune al benzodiazepinelor: Aceste medicamente produc relaxarea mușchilor scheletici mediată central prin acțiunea asupra receptorilor benzodiazepinilor din formarea reticulară a creierului mediu și asupra sistemului limbic. Acționează asupra receptorilor de benzodiazepină, crește afluxul de clorură și produce hiperpolarizare și scade viteza de declanșare a neuronilor și inhibă eliberarea neurotransmițătorilor dependentă de calciu.

i. Fletazepam

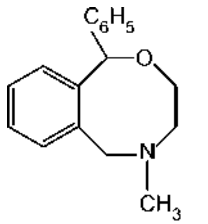


(*E*)-7-Clor-5-(2-fluorfenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-benzo[1,4]diazepin-2-onă

Sinteză

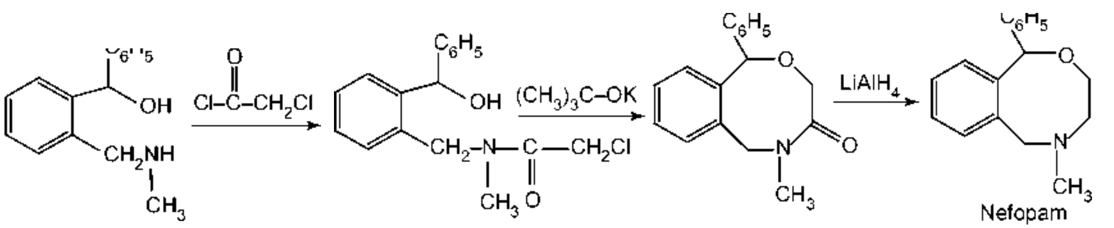


ii.
Nefopam



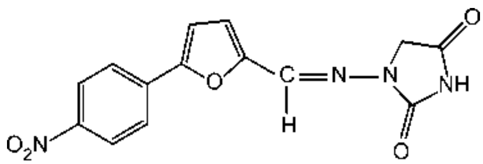
5-Metil-1-fenil-3,4,5,6-tetrahidro
-1H - benzo[*f*][1,4]oxazocină

Sinteză



f. Analogi ai imidazolinei

i. Dantrolen (Dantrium)



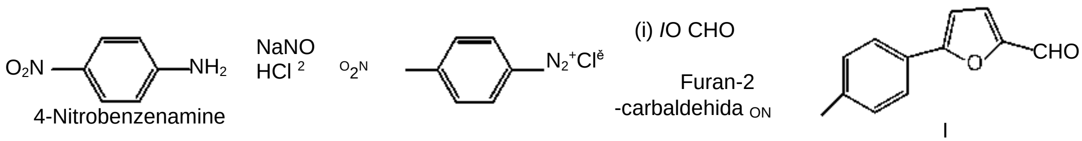
1-((5-(4-Nitrophenyl)furan-2-yl)
methyleneamino)imidazolidine-2,4-dione

Mod de acțiune: Acest lucru nu afectează transmiterea neuromusculară a potențialului de acțiune al membranei, dar decuplează contracția de la depolarizarea membranei musculare. Depolarizarea declanșată eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmatic este redusă și contracția mușchilor este abolită.

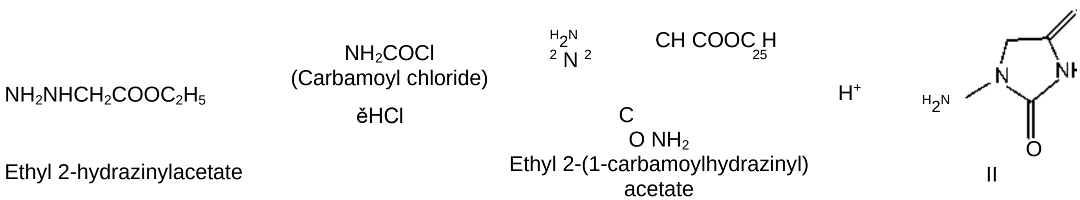
Doza: Doza inițială pe cale orală este de 25 mg/zi, crescută lent pe o perioadă de 7 săptămâni până la 100 mg, de 3 până la 4 ori/zi.

Sinteză

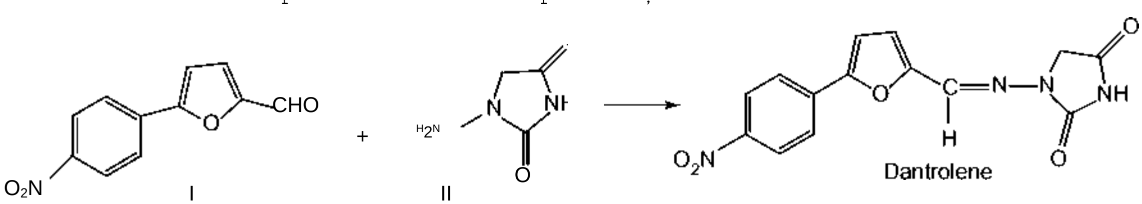
Pasul I. Sinteza 5-(4-nitrofenil)-2-furanal



Pasul II. Sinteza 4 -Amino imidazolidin-2,4-dionă



Pasul III . Condensarea produsului din etapele I și II



Metabolism: este metabolizat lent pentru a da metaboliți 5-hidroxi și acetamidă.

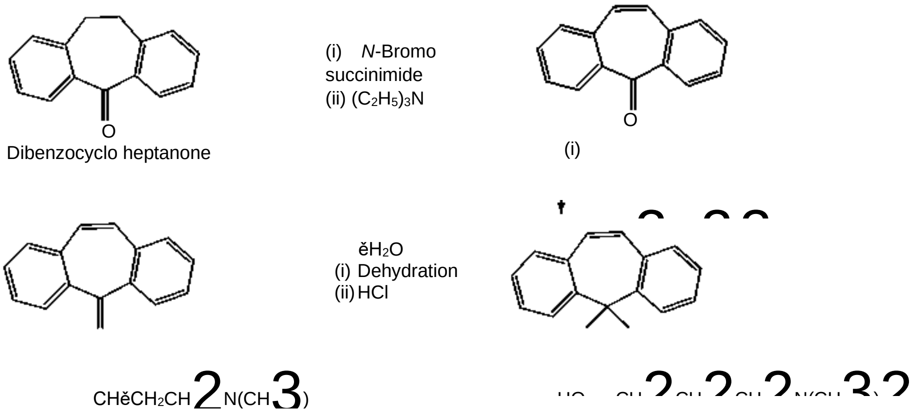
Utilizări: Folosit pentru controlul spasticității, care rezultă din leziuni ale măduvei spinării, accident vascular cerebral și scleroză multiplă .

g. Miscellaneous

i. Cyclobenzaprine HCl

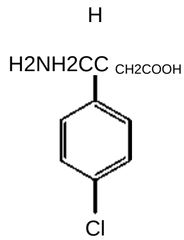


Sinteză



Utilizări : Este un relaxant al mușchilor scheletici cu acțiune centrală care ameliorează spasmele musculare acute și dureroase.

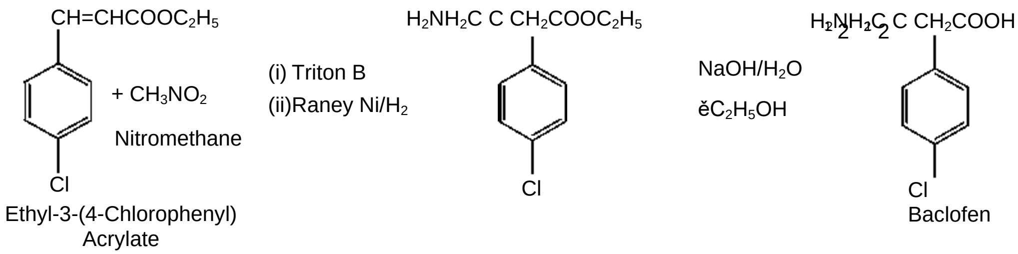
ii. Baclofen (Liofen, Lioresal)



Acid 4-amino-3-(4-clorfenil)butanoic

Sinteză

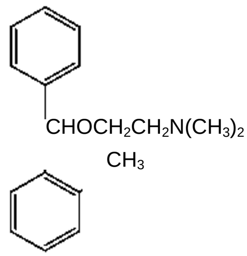
H H


CH=CHCOOC2H5
+ CH3NO2
Nitromethane
Cl
Ethyl-3-(4-Chlorophenyl) Acrylate
(i) Triton B
(ii)Raney Ni/H2
H2NH2C C CH2COOC2H5
Cl
NaOH/H2O
ěC2H5OH
H2NH2C C CH2COOH
Cl
Baclofen

Utilizări: Util în tratarea spasticității asociate cu tensiunile măduvei spinării, ca în scleroza multiplă.

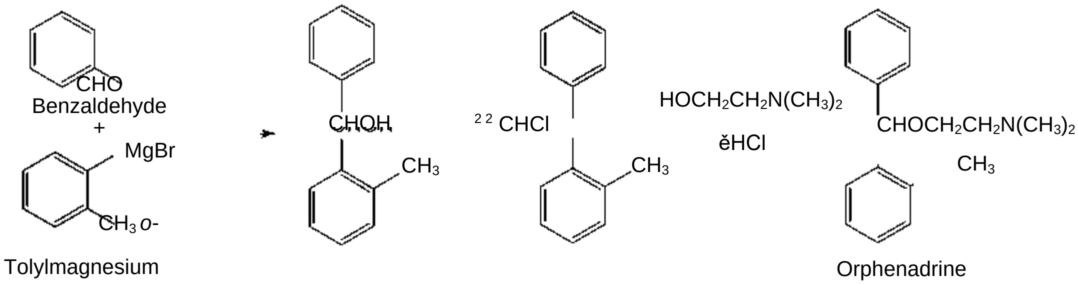
Doza: Doza inițială este de 5 mg de trei ori/zi, crescută cu 15 mg/zi la fiecare a patra zi la 20 mg de trei ori/zi.

iii. Orfenadrina clorhidrat



N , *N* -dimetil-2-(fenil(*o* -tolil)metoxi)etanamină

Sinteză



Utilizări: Folosit în controlul simptomelor bolii Parkinson.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Cum veți clasifica medicamentele blocante neuromusculare? Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările oricărui agent din fiecare categorie.
2. Explicați următoarele: (a) Modul de acțiune al blocantelor nedepolarizante și (b) blocantelor depolarizante.
3. Clasificați relaxanții musculari cu acțiune centrală și indicați structura, denumirea chimică și utilizările unui membru important al fiecărei clase.
4. Discutați despre sinteza unui analog monoeter de glicerol puternic.
5. Cum vei sintetiza meprobamatul? Discutați succesiv diferiții pași.
6. Numiți un membru important al analogului benzoxazolului folosit ca relaxant muscular. Schițați sinteza acestuia.
7. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările Dantrolene sodium.
8. Discutați despre sinteza următoarelor relaxante musculare importante.

(a) Carbomat de clorofenezină (b) Metocarbamol

9. Descrieţi modul de acţiune al diferitelor tipuri de relaxanţi musculari, dând exemple specifice.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. *Farmacopeea Britanică* . Londra: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2008.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill Inc., 2006.
4. Burger A. *Droguri care afectează sistemul nervos central, Cercetări medicinale,* voi. 2. New York: Dekker, 1968.
5. Gennaro A *R. Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
6. Griffiths MC (ed.) . *USAN și Dicționarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 1985.
7. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
8. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
9. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: Wiley, 1995.
10. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.

Capitolul 12

Boala Alzheimer

INTRODUCERE

Boala Alzheimer (AD) este o afecțiune neurodegenerativă progresivă care se manifestă în primul rând ca o pierdere a memoriei, demență senilă, formarea de încurcături neurofibrilare intraneuronale și depunerea parenchimului cerebral a proteinei ß-amiloide sub formă de plăci de amiloid și acestea constituie cele mai stereotipe deficiențe cognitive și semne distinctive neuropatologice ale AD. Cel mai timpuriu simptom izbitor este pierderea memoriei pe termen scurt (amnezia). Tulburările de comportament includ agitație, agresivitate și dispoziție depresivă; tulburări de somn și anxietate. AD a fost a 7-a cauză de deces în 2004, cu un număr de 65.829 de decese. Se estimează că există aproximativ 24 de milioane de oameni cu demență în întreaga lume.

Patogeneza

S-a menționat că secvența de 11 aminoacizi a proteinei ß-amiloid este neurotoxică pentru neuronii primari. Deficitele cognitive ale pacienților cu AD sunt strâns asociate cu disfuncția neurotransmiterii colinergice centrale . Există o pierdere neuronală selectivă în special la nivelul creierului anterior bazal, care se proiectează spre puroiul hipocamului și neocortexul. În general, se crede că există reduceri ale receptorilor de acetilcolină muscarinici (mAChR) și nicotinici (nAChR), care sunt localizați pe terminalele colinergice presinaptice. S-a demonstrat că acetilcolinesteraza (AchE) promovează asamblarea plăcilor de ß-amiloid în fibrile și se sugerează că joacă un rol patogen în AD prin formarea unui complex, care are un efect toxic mai mare decât proteina ß-amiloid . **Dezaminarea** oxidativă a aminelor generează agenți neurotoxici , adică NH_3 și H_2O_2 . Semnalizarea stresului oxidativ este speculată în patologia AD și a altor tulburări neurodegenerative. Radicalii liberi produși în timpul stresului oxidativ determină oxidarea ADN-ului și a ARN-ului indicată de niveluri crescute de 8-hidroxi-2-deoxiguanozină și 8-hidroxiguanozină, nivel crescut de reziduu proteic carbonil și peroxidarea lipidică, care sunt marcate de niveluri mai ridicate de substanță

de reacție a acidului tiobarbituric (TBARS), malond- hidroxialdehidă (MDA), malond-iHaldehidă (MDA) și izoprostran. Se presupune că acumularea proteinei ß-amiloid și formarea difuză a plăcii sunt asociate cu activarea microglială locală, eliberarea de citokine, astrocitoza reactivă și un răspuns inflamator multiproteic. Există dovezi considerabile că efectele ß-amiloidului au inițiat procese inflamatorii și neurotoxice, inclusiv generarea excesivă de radicali liberi și leziuni peroxidative ale proteinelor și altor macromolecule din neuroni.

Dintre toate persoanele cu AD, se consideră că până la 25% din cazuri fac parte dintr-un model de moștenire familială și, prin urmare, sunt determinate doar pe baza antecedentelor familiale sau a rezultatelor testelor genetice. În general, aceste forme de AD sunt moștenite ca tulburare autosomal dominantă. Există indicii că pierderea neuronilor glutaminergici și a activității glutamatului la pacienții cu AD se corelează cu severitatea demenței, iar perturbarea glutaminergică poate fi implicată în simptomele cognitive ale acestei tulburări. Există tot mai multe speculații că AD ar putea fi legată etiologic de acumularea de aluminiu în creier. Pacienții cu AD au prezentat în mod inconsecvent concentrații scăzute de norepinefrină, dopamină și dopamină ß-hidroxilază. Acestea sunt adesea considerate a îmbunătăți fluența și creativitatea. Interacțiunile dintre sistemele serotoninergic și colinergic sunt dereglate și se crede că joacă un rol în mecanismul care stă la baza atât depresiei majore, cât și AD.

Tratament

În prezent, nu există un tratament pentru AD. Medicamentele disponibile în prezent oferă un beneficiu simptomatic relativ mic pentru unii pacienți, dar nu încetinesc progresia bolii.

INHIBITORI DE ACETILCOLINESTERAZA

Inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) a fost considerată a fi importantă deoarece există o reducere a activității neuronilor colinergici. Inhibitorii AChE reduc rata la care acetilcolina (ACh) este descompusă și, prin urmare, creșterea concentrației de ACh în creier (combaterea pierderii ACh cauzată de moartea neuronilor colinergici). Tacrină—nu mai este utilizată clinic; Donepezil – comercializat ca Aricept; Galantamina - comercializată ca Razadyne, Reminyl sau Nivalin; Rivastigmină – comercializată ca Exelon.

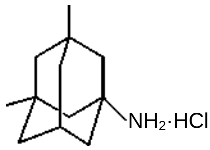
ANTAGONIȘTI NMDA

Dovezile recente ale implicării excitotoxicității neuronale glutaminergice în etiologia AD a condus la dezvoltarea și introducerea memantinei. Memantina este un nou antagonist al receptorilor NMDA și s-a dovedit a fi moderat eficient din punct de vedere clinic.

TACRINE

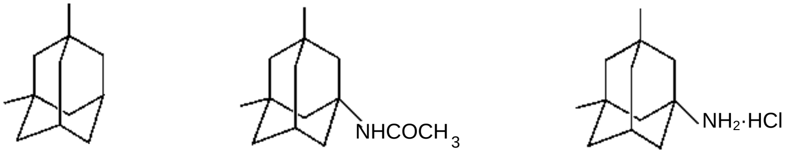
Proprietăți și utilizări: Este un parasimpatomimetic și un inhibitor de colinesterază cu acțiune centrală (anti colinesteraza). A fost primul inhibitor de colinesterază cu acțiune centrală aprobat pentru tratamentul AD și a fost comercializat sub numele comercial Cognex.

a. Memantina



1-amino-3,5-dimetil-adamantan

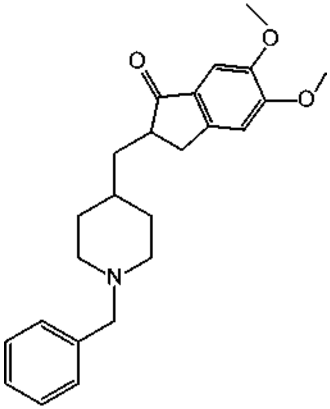
Synthesis



Clorhidrat de memantină

Proprietăți și utilizări: este primul dintr-o clasă nouă de medicamente AD care acționează asupra sistemului glutaminergic prin blocarea receptorilor de glutamat NMDA.

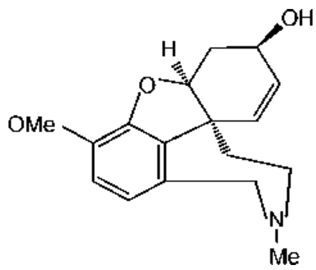
b. Donepezil



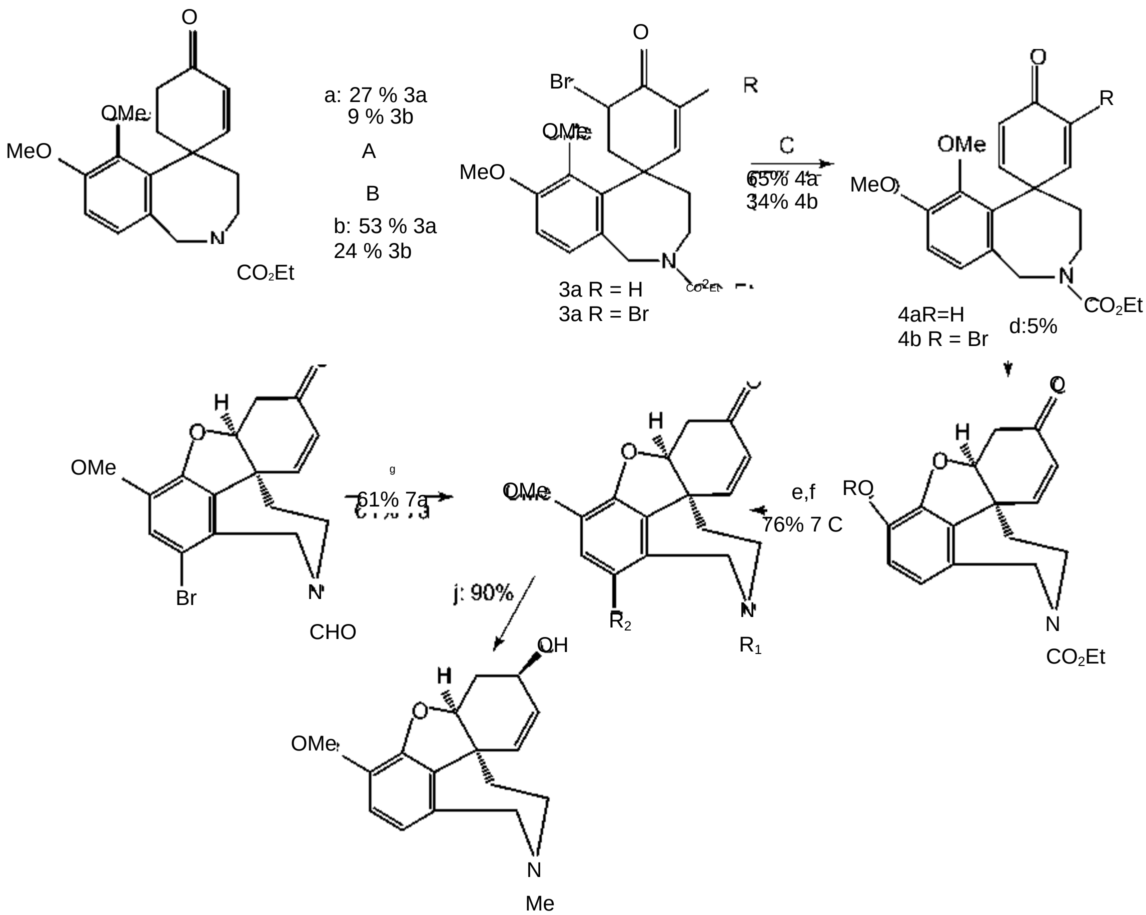
2-((1-benzilpiperidin-4-il)metil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-onă

Proprietăți și utilizări: Este comercializat sub denumirea comercială, Aricept, și este un inhibitor reversibil al ace-tilcolinesterazei cu acțiune centrală. Principala sa utilizare terapeutică este în tratamentul AD, unde este utilizată pentru creșterea acetilcolinei corticale.

c. Galantamina sau galantamina

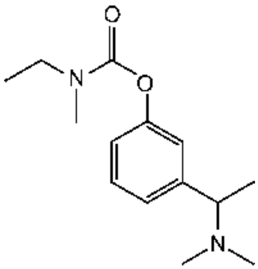

OH
H
O
OMe
N
Me

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este un alcaloid obținut din bulbii și florile ghiocelului *caucazian* (ghiocelul lui Voronov), *Galanthus woronowii* (Amaryllidaceae) și genuri înrudite precum *Narcissus* (daf fodil), *Leucojum* (fulg de zăpadă) și *Lycoris,* inclusiv *Lycoris li radialy* (păianjen roșu). De asemenea, este preparat sintetic. Ingredientul activ care a fost izolat dintr-o specie folosită în mod tradițional ca medicament popular în Europa de Est. A fost folosit de zeci de ani în Europa de Est, în special în tratamentul simptomatic al poliomielitei (poliomielita) și a fost ulterior dezvoltat de Janssen Pharmaceuticals în medicamentul Alzheimer.

d. Rivastigmină



3-(1-(Dimetilamino)etil)fenil etil(metil)carbamat

Proprietăți și utilizări: Este (comercializat sub denumirea comercială Exelon) este un agent parasimpatomimetic sau coliner gic pentru tratamentul demenței ușoare până la moderate de tip Alzheimer și a demenței cauzate de boala Parkinson.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Ce este boala Alzheimer? Enumerați diferiții agenți utilizați în tratamentul bolii Alzheimer și scrieți sinteza oricăruia dintre aceștia.
2. Scrieți pe scurt despre inhibitorii de acetilcolinesterază utilizați în tratamentul bolii Alzheimer.
3. Scrieți o notă despre antagoniștii NMDA utilizați în boala Alzheimer.

SECȚIUNEA IV

MEDICAMENTE ACȚIONARE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Chapter 1

Sistemul nervos autonom

INTRODUCERE

Sistemul nervos autonom (SNA) reprezintă reglarea inconștientă și controlează funcția viscerală. Este format din conexiuni centrale aferente și eferente autonome. Nervii aferenți sunt prima verigă a reflexului SNA, care transportă fibre nemielinice din părțile viscerale către axa cefalorahidiană. Conexiunile centrale se referă la integrarea reflexelor autonome prin hipotalamus și tractul solitar al nucleului. Eferentele autonome sunt principalele conexiuni periferice care sunt împărțite în flux simpatic și parasimpatic. Neurotransmițătorul din toate fibrele pre și parasimpatice postganglionare este acetilcolina, iar în eliberarea simpatică postganglionară este norepinefrina. SNA este compus din (1) sistemul simpatic și (2) sistemul parasimpatic.

Sistemul simpatic

Nervii preganglionari ai sistemului simpatic iau naștere din cornul cenușiu lateral al al 12-lea segment toracic și din primele două segmente lombare ale măduvei spinării (diviziunea toraco-lombară). Ei formează ganglioni în lanțul vertebral numit ganglion al lanțului paravertebral și furnizează fibrele postganglionare organelor efectoare. Principalul neurotransmițător este adrenalina, așa că se numește sistem adrenergic.

NEUROTRANSMISIE

În neuronii adrenergici (postganglion simpatic), neurotransmițătorul eliberat este norepinefrina, care este numită și noradrenalina. Există catecolamine (CA) strâns legate, adică adrenalina și dopamina care au efecte minore secretate de medula suprarenală și, respectiv, în ganglionii bazali ai sistemului limbic.

CA sunt sintetizate din aminoacidul fenilalanină. Tirozin-hidroxilaza este enzima limitatoare de viteză, iar inhibarea acesteia de către O -metil -*p* -tirozină duce la disiparea CA. Un alt transmițător endogen, adică 5-HT produs de

decarboxilaza aromatică de L - aminoacid transformă DOPA în dopamină și metil dopamină și apoi este transformat de dopamină β- hidroxilază în α -metil norepinefrină. Etapele implicate în sinteza epinefrinei și norepinefrinei sunt descrise în Figura 1.1.

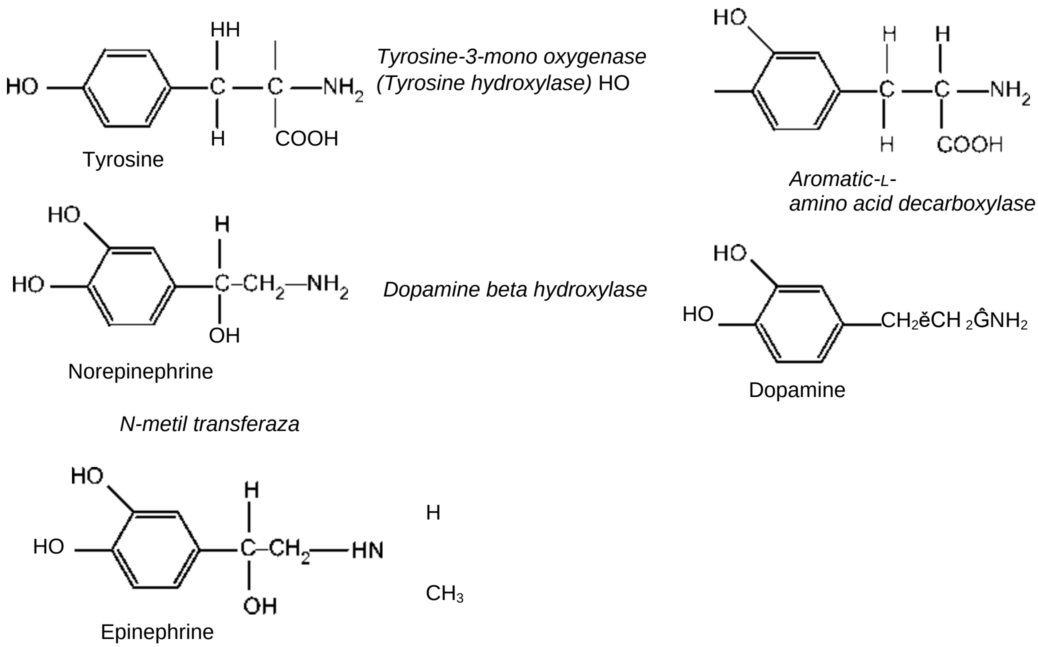


Figura 1.1 Biosinteza epinefrinei și norepinefrinei.

REGLAREA CATECOLAMINELOR

Noradrenalina este stocată în veziculele sinaptice de pe terminațiile nervoase adrenergice și eliberată prin exocitoză împreună cu adrenalina, ATP și β-hidroxilaza dopamină stocate. CA sunt metabolizate de monoaminoxidaza (MAO) și catecol- *O* -metil transferază (COMT) în ficat și alte țesuturi în acid vanilil mandelic (VMA) și 3-metoxi-4-hidroxi fenil etilen glicol cu metaefrină și normetaefrină (Fig. 1.2).

RECEPTORII ADRENERGICI

Sunt receptori cuplați cu proteina G legați de membrană și clasificați ca adrenoreceptori α (alfa) și β (beta).

ECEPTORII α -R

Ele sunt în continuare clasificate în α_1 și α_2 . Agonistul selectiv pentru a_1 este fenilefrina iar antagonistul este pra zosin. Receptorii α2 sunt stimulați selectiv de clonidină și antagonizați de yohimbină. Elicitarea receptorilor α1 crește fosfolipaza C, D, A2 și inozitol-triposfat/diacilglicerol IP_3 / DAG care contractă mușchii netezi, tractul genito-urinar și crește secrețiile glandelor și în inimă, crește forța de contracție. Stimularea receptorului α2 determină scăderea canalelor de tip AMP ciclic, Ca_{2+} L și crește IP3 / DAG. Scade secreția de insulină, produce

agregarea trombocitelor, scade eliberarea de NE deoarece are mecanism de autoreglare și provoacă contracția mușchiului neted vascular.

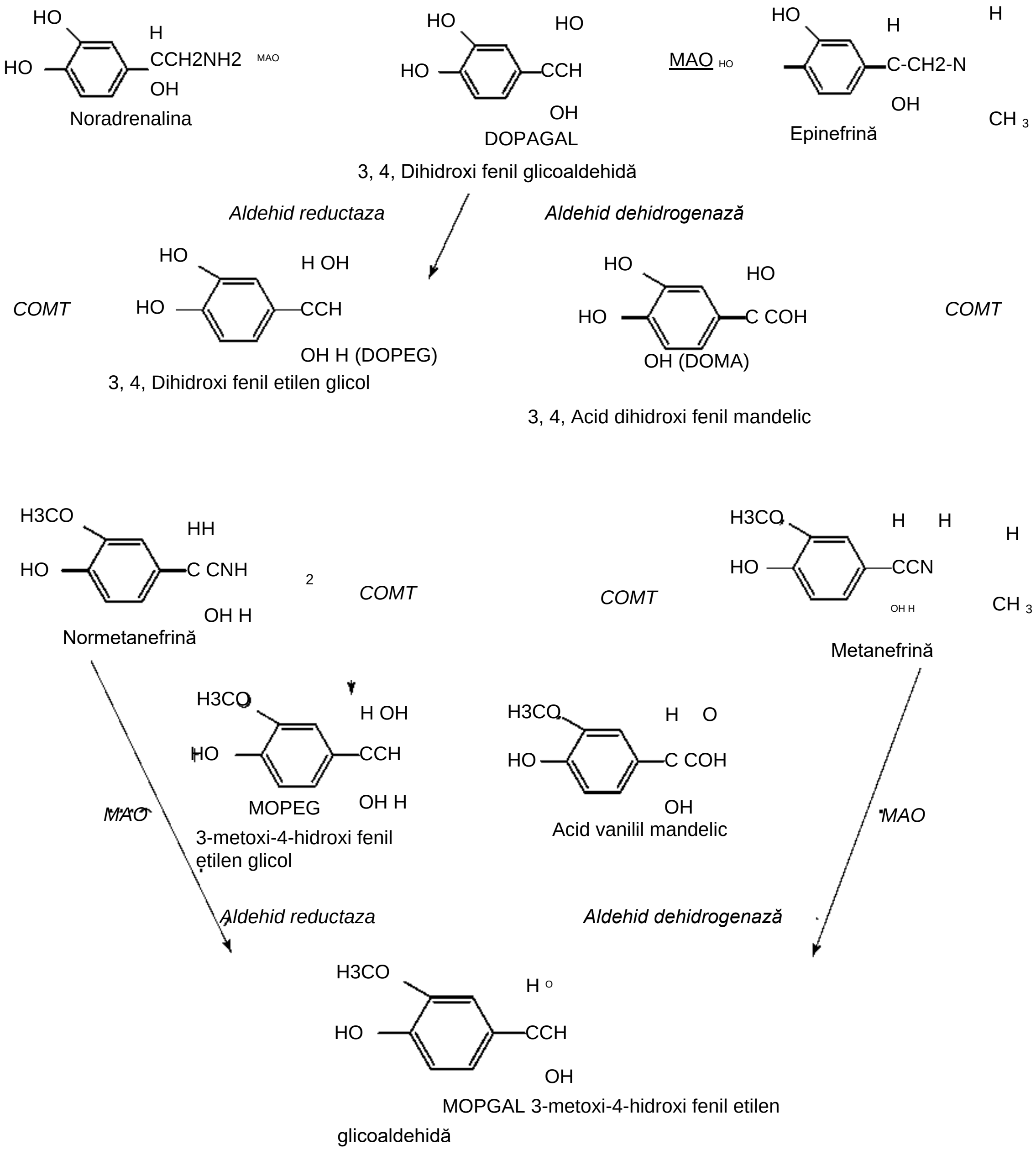


Figura 1.2 Metabolismul catecolaminelor.

β -R ECEPTORII

Receptorii β sunt în continuare subdivizați în trei subtipuri și distribuiți în organism, adică β_1 (inima), β_2 (bronhii, mușchi netezi) și β_3 (țesut adipos). Fiecare are un agonist și un antagonist selectiv. Pentru receptorii β1 , agonistul este dobutamina, iar antagoniştii sunt atenololul și metaprololul . Agoniştii pentru β2 sunt salbutamolul şi terbutalina , iar antagonistul este propranololul.

Farmacologia receptorilor β indică creșterea biochimică a adenilciclazei, canalele de calciu de tip L cresc prin β_1, determină creșterea forței și vitezei de contracție a vitezei de conducere nodale AV. Receptorul β2 stimulează bronhodilatația prin elicitarea adenilciclazei. Stimularea β3 crește adenilciclaza și provoacă lipoliza.

Sistemul parasimpatic

Neuronii preganglionari ai sistemului parasimpatic provin din nervii cranieni III, VII, IX și X și, respectiv, porţiunea sacrală a 2-a, a 3-a și, respectiv, a 4-a a vertebrei, deci este denumită flux cranio-sacral. Acetilcolina (ACh) este principalul neurotransmițător și numit și neuroni colinergici.

NEUROTRANSMISIE

ACh este eliberat în veziculele sinaptice ale joncțiunii efectoare printr-un impuls care traversează joncțiunea neuroefectoare. Aceasta conduce la potențialul de acțiune care se datorează diferenței de gradienți ionici de echilibru Na^+ și K^+, iar în alte țesuturi, este mediat împreună cu ionul de calciu. ACh este sintetizat local în nervul coliner gic care se termină prin sistemul dependent de adenozin-trifosfat (ATP) (Fig. 1.3). Colina este luată în mod activ de membrana axonală și acetilată cu ajutorul ATP și a co-enzimei-A de către colinacetilaza.

REGULAMENTUL DE ACH

ACh este stocat în veziculele sinaptice și este extrudat prin potențialul de acțiune miniatural al plăcii terminale (MEPPS). Ele sunt metabolizate de enzimele acetil colinesteraza si butirocolinesteraza. Acestea transformă ACh în colină și acetat. ACh esteraza cuprinde un situs anionic care posedă o rezidură de glutamat și un situs esteric în care sunt prezente inelul histidinimidazol și o grupare serină-OH.

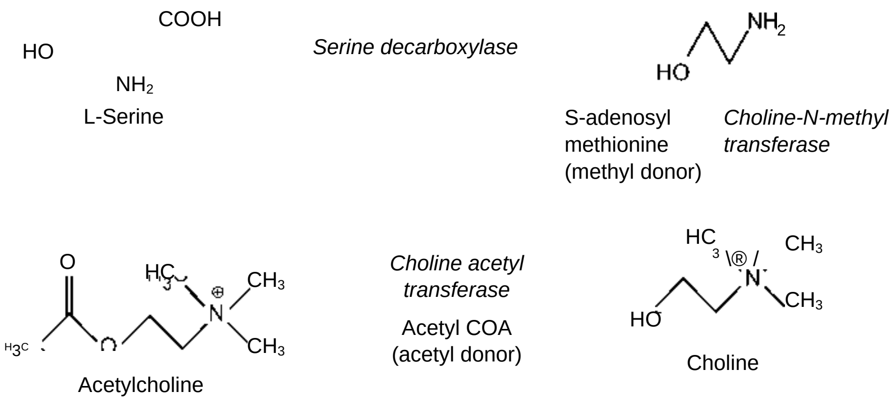


Figura 1.3 Biosinteza acetilcolinei.

Hidroliza Ach implică atracția electrostatică a N^+ de Ach încărcat pozitiv la buzunarul aromatic de Ach esteraza și atacul neucleofil de către serină-OH și activare. Hidroliza, transferul grupării acetil în grupa serină-OH, lăsând moleculă de enzimă acetilată și colină liberă.

RECEPTORII COLINERGICI

Acești receptori cuprind proteine G cuplate cu receptori nicotinici canalizați muscarinici și ligand.

RECEPTORII MUSCARINICI

Acestea sunt stimulate selectiv de muscarină. Acțiunea receptorilor muscarinici poate fi excitatoare sau inhibitorie. Ele sunt localizate în principal în inimă, vasele de sânge, mușchii netezi și tractul gastrointestinal (GIT), glandele sudoripare și tractul urinar. Există cinci subtipuri, adică M_1, M_2, M_3, M_4 și M_5. M_1 prezent în ganglionii autonomi provoacă depolarizare și, de asemenea, eliberarea de histamină și secretă acid din glandele gastrice. Aceste funcții sunt mediate prin IP_3/DAG și creșterea $Ca2^{+\ citostolic}$. Antagonistul specific este oxotremorina, iar agoniștii sunt pirenzipina și telenzipina. M2 se găsește în nodul sinoatrial (SA) și atrioventricular (AV) al inimii, ceea ce scade rata de generare a impulsului și, respectiv, viteza de conducere . În plus, scade contractilitatea. Aceste funcții mediate prin deschiderea canalului K^+ au scăzut cAMP.

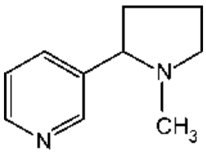
M_3 găsit în mușchiul neted visceral provoacă contracție, glandele exocrine provoacă secreție, eliberarea endotelială vasculară de oxid nitiric (NO) provoacă vasodilatație. Mecanismul receptorului este declanșarea IP3 / DAG și creșterea $Ca2^+$. Antagonistul este hexahidrosiladifenidolul, iar agonistul este betanacolul. M4 este similar cu M2 și M5 este similar cu M1 prezent în SNC.

RECEPTORII NICOTINICI

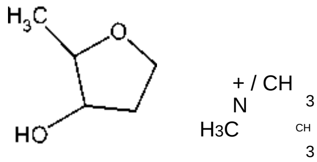
Acești receptori sunt agonizați selectiv de nicotină și blocați de D-tubocurarina sau hexametoniu. Receptorii sunt structurați pentamerici și sunt împărțiți în continuare în N_M și N_N.

N_M prezent în joncțiunile neuromusculare provoacă depolarizarea plăcii terminale musculare, ducând la contracția mușchilor scheletici. Mecanismul de transducție este prin deschiderea canalelor Na^+ și K^+.

N_N este prezent în ganglionii autonomi, în medula suprarenală și în SNC. La nivelul ganglionilor provoacă depolarizare și mediază impulsul postganglionar. În medula suprarenală, stimulează eliberarea de CA prin deschiderea canalelor Na^+ și Ca^+.



Nicotine



Muscarine

Chapter 2

Medicamente adrenergice

INTRODUCERE

Sistemul nervos simpatic este un regulator important al activităților organelor vitale, cum ar fi inima și sistemul vascular periferic, în special ca răspuns la stres. Efectul stimulării simpatice este mediat de eliberarea de norepinefrină de la terminalele nervoase care servesc la activarea adrenoreceptorilor de pe locurile postsinaptice. De asemenea, ca răspuns la o varietate de stimuli, cum ar fi stresul, medula suprarenală eliberează epinefrină și este transportată în sânge către țesuturile țintă. Medicamentele care imită acțiunea sistemului simpatic sunt numite medicamente simpatomimetice. Ca și medicamentele colinomimetice, simpatomimeticele pot fi grupate după modul lor de acțiune și după spectrul receptorilor. Unele dintre medicamente (de exemplu, epinefrina, norepinefrina) acționează într-un mod direct, adică interacționează cu și activează adrenoceptori. Alții acționează indirect; actiunile lor depind de eliberarea catecolaminei endogene. Acești agenți indirecți pot avea oricare dintre mecanismele diferite:

1. Deplasarea catecolaminei stocate din terminația nervoasă adrenergică (de exemplu, amfetamina și tiramină).
2. Prin inhibarea recaptarii catecolaminei deja eliberate (ex. cocaina si antidepresive triciclice).
3. Unele medicamente au atât acțiune directă, cât și indirectă.

BAZA FIZIOLOGICĂ A FUNCȚIEI RECEPTORULUI ADRENERGIC

Factorii importanți în această funcție sunt răspunsul oricărei celule sau organ la aminele simpatomimetice datorită densității și proporției receptorilor adrenergici α și β, inclusiv subtipurile acestora (discutate în secțiunea IV, „Introducere în ANS”). De exemplu, norepinefrina are o capacitate relativ mică de a crește fluxul de aer bronșic, receptorii din mușchiul neted bronșic sunt în mare

parte de subtip $\beta2$. În schimb, izoproterenololul și epinefrina sunt bronhodilatatoare puternice. Vasele de sânge cutanate exprimă fiziologic aproape exclusiv receptorii α ; astfel, norepinefrina și epinefrina provoacă constricția acestora

vasele, în timp ce izoproterenololul are un efect redus. Cele mai multe dintre acțiunile simpatomimeticelor sunt clasificate în șapte tipuri:

1. Acțiune excitatoare periferică asupra anumitor tipuri de mușchi netezi (adică vasele de sânge care alimentează pielea, rinichii, mucoasa și glandele).
2. O acțiune inhibitorie periferică asupra anumitor alte tipuri de mușchi netezi (adică intestinul, arborele bronșic și vasele de sânge care furnizează mușchii scheletici).
3. Excitația cardiacă duce la creșterea ritmului cardiac.
4. Acțiune metabolică (adică glicogenoliza în țesuturi și mușchi, eliberarea acizilor grași).
5. Acțiuni endocrine (adică creșterea eliberării hormonilor).
6. Stimularea SNC (adică stimularea psihomotorie, starea de veghe și stimularea respiratorie).
7. O acțiune presinaptică care are ca rezultat fie inhibiție, fie excitare, din punct de vedere fiziologic, acțiunea inhibitorie este mai mult decât mișcarea excitatoare.

Din punct de vedere terapeutic, acești agenți sunt clasificați în următoarele:

- Agenti de presiune: Noradrenalina, Efedrina si Dopamina
- Stimulante cardiace: adrenalina, dobutamina si izoprenalina
- Bronhodilatatoare: izoprenalina, salbutamol, terbutalina, formeterol etc
- Decongestionante nazale: Fenilefrina, Nafazolina, Pseudoefedrina
- Stimulanti SNC: amfetamina, metamfetamina, dexamfetamina etc

Mecanismul de acțiune al simpatomimeticelor

β_1 ACȚIUNEA RECEPTORILOR ADRENERGICI

Acțiunile β adrenergice mediate prin AMP ciclic (cAMP). Adrenalina activează enzima adenilciclaza legată de membrană prin proteina reglatoare Gs. Adenozin-trifosfatul (ATP) este rupt în AMPc la fața interioară. În inimă, proteinele precum troponina și fosfolambanul sunt fosforilate și au ca rezultat o interacțiune crescută cu calciul la nivelul miofilamentelor, ceea ce duce la creșterea forței de contracție.

β_2 ACȚIUNEA RECEPTORILOR ADRENERGICI

Receptorii β2 se găsesc predominant în sistemul respirator. Agonistul receptorului p2 produce broncodilatare prin legarea cu receptorii p2 .

α_1 ACȚIUNEA RECEPTORILOR ADRENERGICI

Stimularea receptorilor adrenergici α1 determină un mod primar de transducție a semnalului care implică mobilizarea Ca^{2+} intracelular din depozitele endoplasmatice. Se crede că această creștere a Ca^{2+} intracelular rezultă din activarea fosfolipazei C_β izoforme prin familia G_q a proteinei G. Hidroliza polifosfoinozitidelor legate de membrană prin fosfolipaza *C* are ca rezultat generarea de diacilglicerol (DAG) și inozitol 1, 4, 5-triposfat (IP_3) . IP_3 stimulează eliberarea de Ca^{2+} din depozitele

intracelulare. În mușchii netezi, creșterea Ca $^{2+}$ intracelulară provoacă contracție, mediată de protein kinazele sensibile la Ca $^{2+}$, adică, kinaza lanțului ușor miozină dependentă de calmodulină.

α_2 ACȚIUNEA RECEPTORILOR ADRENERGICI

α_2 adrenergici activează canalele K $^{+}$ în funcție de proteina G, rezultând hiperpolarizare. Acești receptori α_2 sunt, de asemenea, capabili să inhibe canalele de Ca $^{2+}$ dependente de tensiune mediate de proteina G și, de asemenea, activează

protein kinaza activată cu mitogen (MAPK). Acestea duc la activarea unei varietăți de evenimente mediate de tirozin kinaza în aval și acestea inhibă eliberarea norepinefrinei din terminațiile nervoase și suprimă fluxul simpatic către creier.

CLASIFICAREA GENERALĂ A AGONISTILOR ADRENERIGICI

Agenții adrenergici sunt împărțiți în trei clase

I. Agoniști adrenergici cu acţiune directă

Ei se leagă și activează receptorii a_1, a_2, β_1 și β_2. Moleculele naturale, care se leagă de acești receptori includ NE (un neurotransmițător care se leagă de receptorii α_1, α_2 și β_1), epinefrina (un hormon produs și secretat de medula suprarenală, care se leagă de receptorii α_1, α_2, β_1, β_{12}, arenergici și nonelectivi). agoniști) și dopamină (de asemenea, un neurotransmiţător, care se leagă de receptorii α_1, α_2 și β_1).

Exemple de medicamente: xilometazolina, fenilefrina, metoxamina.

II. Agonişti adrenergici cu acţiune indirectă

Ele produc acțiuni asemănătoare NE prin stimularea eliberării NE și prevenind recaptarea acestuia și produce activarea.

Exemplu: tiramină.

III. Agonişti adrenergici cu dublă acţiune

Acești agenți acționează ca agoniști adrenergici direcți și indirecti (deci, cu acțiune dublă). Se leagă de receptorii adrenergici și stimulează eliberarea de NE.

Exemple: efedrina, amfetamina, mefenteramina.

Clasificări bazate pe utilizări terapeutice

Medicamente adrenergice utilizate pentru creșterea tensiunii arteriale (vaso-constrictoare): Noradrenalina, Metaraminol

Medicamente utilizate pentru acţiunea lor ionotropă asupra inimii: dopamină, dobutamina, xamoterol

Medicamente utilizate ca stimulente centrali: Amfetamina (Benzedrina)

Medicamente utilizate ca relaxante musculare netede: adrenalina (epinefrina), izoprenalina, isoxsuprina

selectiv β_2 : Salbutamol

Medicamente folosite in reactii alergice: Adrenalina, Efedrina

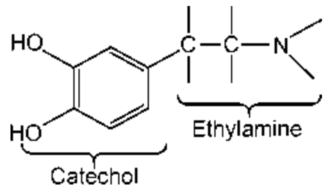
Medicamente utilizate ca vaso-constrictoare locale: adrenalină, fenilefrină, nafazolină

Medicamente utilizate pentru suprimarea apetitului: fenfluramină, fenteramină, amfetamina

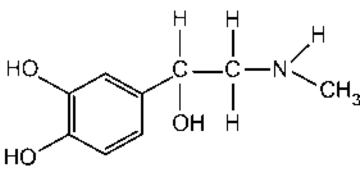
Clasificare pe baza structurilor chimice

I. Catecolamine

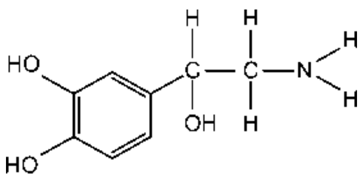
Compușii cu substituție hidroxil (–OH) în pozițiile a treia și a patra a inelului benzenic sunt numiţi catecolamine.



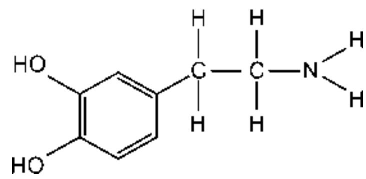
a. Adrenaline



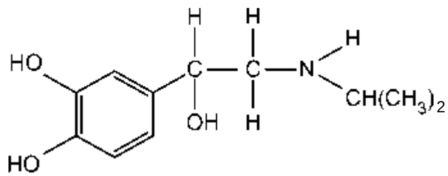
b. Noradrenaline



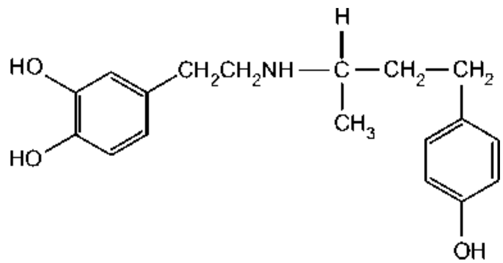
c. Dopamine



d. Isoprenaline



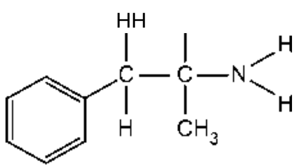
e. Dobutamine



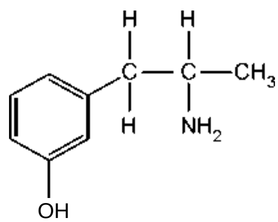
II. Noncatecolamine

Compușii cărora le lipsește hidroxilul în pozițiile a treia și a patra a inelului benzenic sunt noncatecol amine. Ei eliberează noradrenalina sau dopamina din neuronii simpatici. Această acțiune indirectă produce efecte asemănătoare în principal cu cele ale noradrenalinei administrate extern.

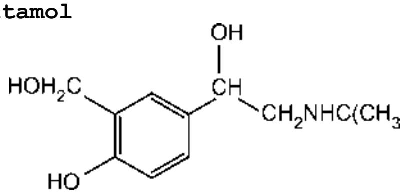
o. Amfetamina



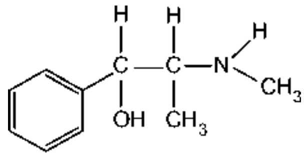
b. Metaraminol



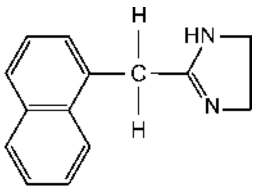
c. Salbutamol



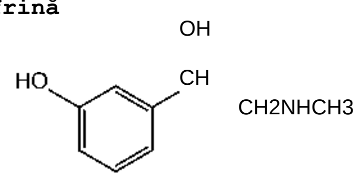
d. Efedrina



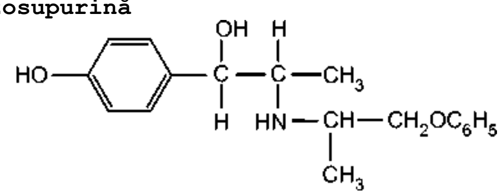
e. nafazolina



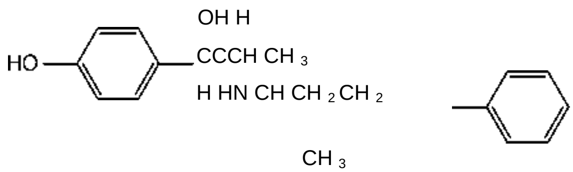
f. Fenilefrină



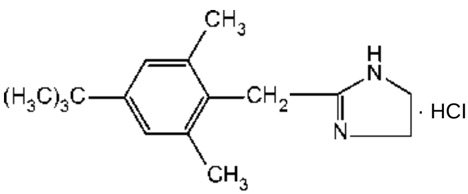
g. Izosupurină

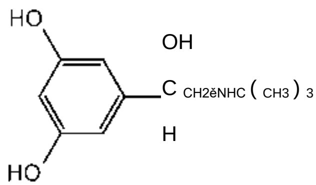


h. Nilidrină



j. Terbutaline **i. Xilometazolina**

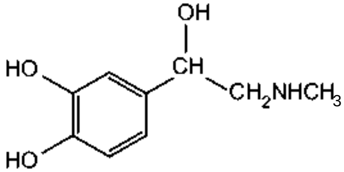




SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

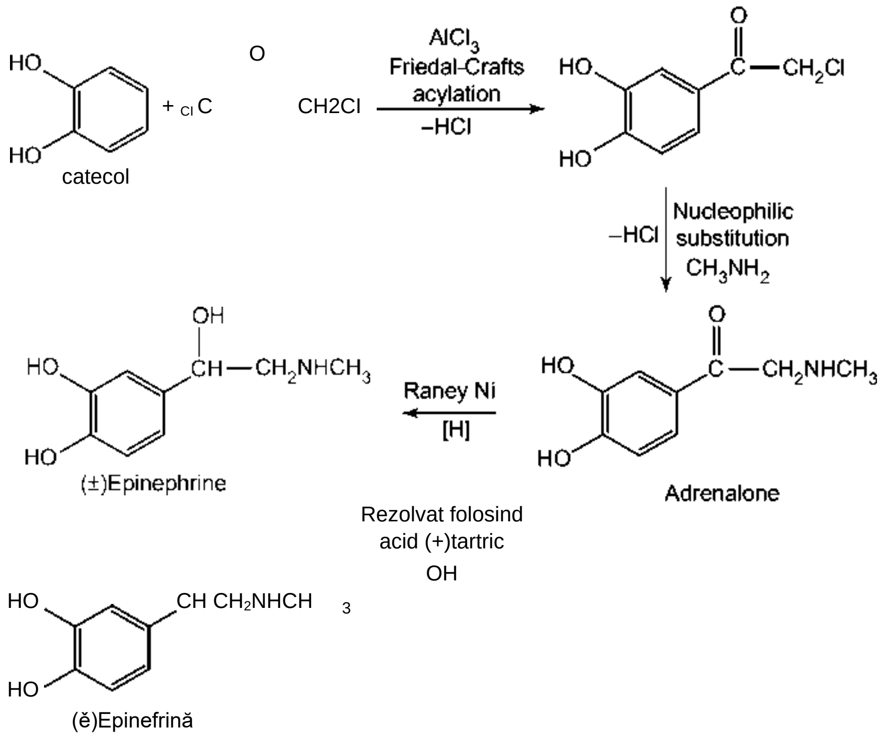
I. Catecolamine

a. Adrenalina (sinonim: epinefrină)



1-(3,4-dihidroxi fenil)-2-metilamino etanol

Sinteză



Metabolismul adrenalinei și noradrenalinei (catecolamine): catecholaminele endogene și exogene sunt metabolizate de două enzime monoaminooxidaza (MAO) și catecol-O-metil transferaza (COMT). MAO transformă catecolaminele în aldehidele lor corespunzătoare, iar la periferie, aldehidele sunt metabolizate rapid de către aldehid dehidrogenază în acidul carboxlic corespunzător. În cazul noradrenalinei, aceasta produce acid dihidroxi mandelic (DOMA). A doua cale majoră pentru metabolismul catecolaminei implică metilarea uneia dintre grupele catecol-OH pentru a da derivați metoxi. O-metilarea noradrenalinei dă naștere la un metabolit normetanefrine. Normetanefrina este metabolizată prin MAO și se formează acid 3-metoxi-4-hidroxi-mandelic [acid vanilil-mandelic (VMA)], care este principalul metabolit final al adrenalinei și nonadrenalinei.

Proprietăți și utilizări: Adrenalina este o catecolamină și aparține familiei aminelor biogene. Este o pulbere albă sau alb-crem, sfaero-cristalină. Se dizolvă în soluții de acizi minerali, hidroxid de potasiu și hidroxid de sodiu, dar puțin solubil în apă, insolubil în etanol și eter. Este folosit ca simpatomimetic, broncolitic și antiastmatic. Este utilizat pentru prevenirea sângerării în timpul intervenției chirurgicale sau în cazul sângerării organelor interne. Deoarece adrenalina duce la constricția vaselor de sânge, se administrează în combinație cu anestezice locale. În această combinație, anestezicele au efect de lungă durată

și pot fi administrate în doze mai mici. Este utilizat în tratamentul blocului cardiac sau colapsului circulator și glaucomului cu unghi deschis. Este de obicei medicamentul de elecție în tulburările alergice acute și reacțiile histaminice.

Noradrenaline

(R)-Epinefrina este de 12 ori mai activă decât forma S. Are un efect stimulator puternic asupra receptorilor adrenergici α și β și este sensibil la lumină și ușor de oxidat la expunere.

Adrenalina este un stimulent puternic atât pentru receptorii α , cât și pentru β , predominant pe receptorii β_1 al miocardiului și al stimulatorului cardiac. Mecanismul de creștere a tensiunii arteriale este de

- stimulent miocardic direct (acţiune ionotropă pozitivă)
- creșterea frecvenței cardiace (acţiune cronotropă pozitivă)
- vasoconstrictor în paturile vasculare.

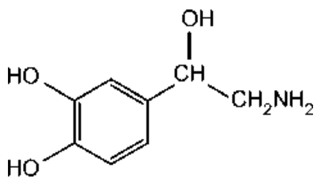
Test: Se testează prin titrare neapoasă, soluția substanței este titrată cu acid percloric 0,1 M, folosind indicator cristal violet.

Depozitare: Epinefrina este sensibilă la lumină și se oxidează cu ușurință la expunerea la aer datorită sistemului inelar catecol. Dezvoltarea unei culori roz spre maro indică degradarea oxidativă. Pentru a minimiza oxidarea , soluțiile de medicament sunt stabilizate prin adăugarea unui agent reducător, cum ar fi bisulfitul de sodiu. Adrenalina trebuie depozitată în recipiente ermetice bine închise, care sunt de preferință umplute cu azot și ferite de lumină.

Doză: Subcutanat, 0,2 până la 0,5 mg în soluție 0,1%; intramuscular 1 până la 3 mg într-o suspensie uleioasă 0,2%, repetat după cum este necesar.

Forme de dozare: injecţie de adrenalină IP, picături oftalmice de adrenalină/picături oftalmice cu epinefrină BP, injecţie diluată în linie de adrenă (1 din 10.000)/injecția cu epinefrină diluată (1 din 10.000) BP

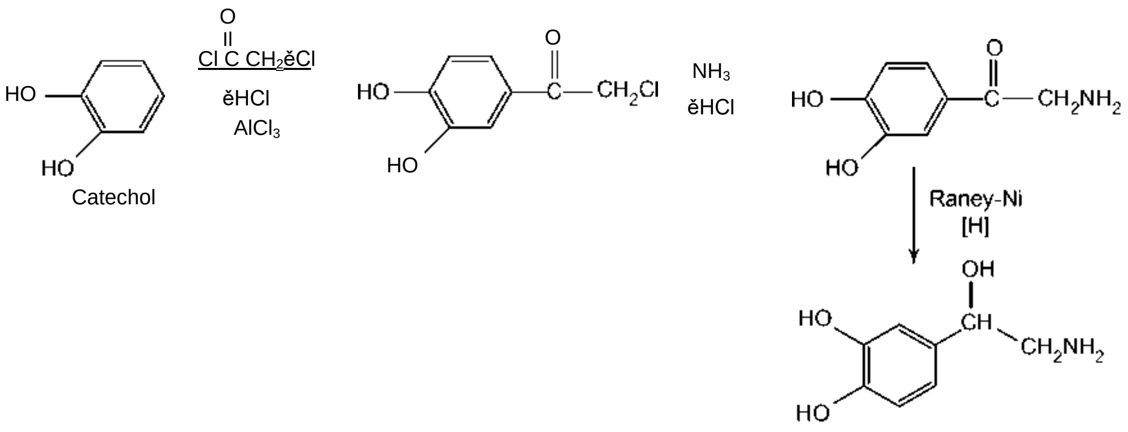
b. Noradrenalina (sinonim: norepinefrină, nefridină)



Synthesis

Noradrenaline

L-1-(3,4 Dihidroxi fenil)-2-amino etanol



Noradrenaline

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau alb maronie, ușor solubilă în etanol și solubilă în apă. Se deosebește de adrenalină doar prin lipsa substituției de metil pe aminoetanol. Izomerul L este activ farmacologic. Noradrenalina este un agonist puternic pentru receptorii α_1 și are acțiuni relative asupra receptorilor β_2. Acționând asupra acestor receptori, presiunile sistolice și diastolice și, de obicei, presiunea pulsului sunt crescute. Crește rezistența vasculară periferică. Utilizarea sa principală este de a susține tensiunea arterială în diferite stări hipotensive acute, în special în șocul miocardic. Este folosit ca vasoconstrictor in unele solutii anestezice locale de uz stomatologic.

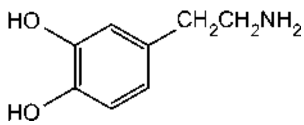
Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică și se adaugă acid formic anhidru. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final

Depozitare: Se colorează la expunerea la aer și lumină. Trebuie depozitat în recipiente etanșe bine închise, de preferință într-un tub sigilat sub vid sau sub un gaz inert și ferit de lumină.

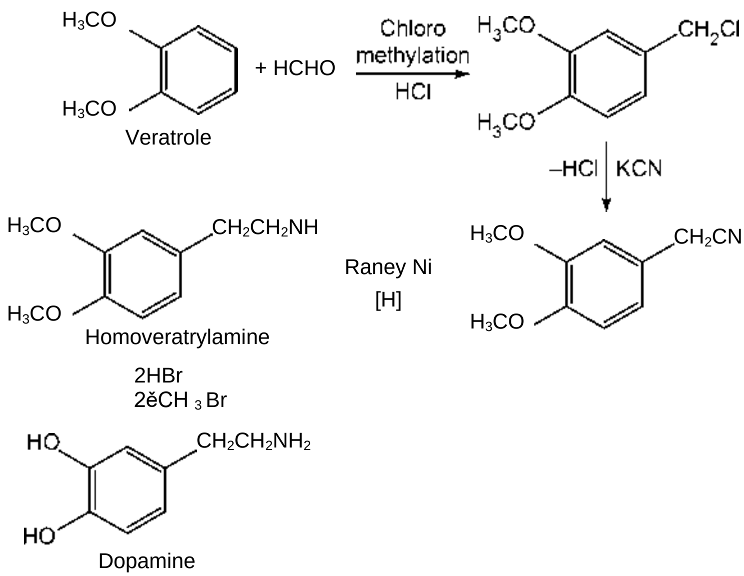
c. Dopamină (Domin, Dopacard)

2-(3,4-Dihidroxi Fenil)-1-amino etan

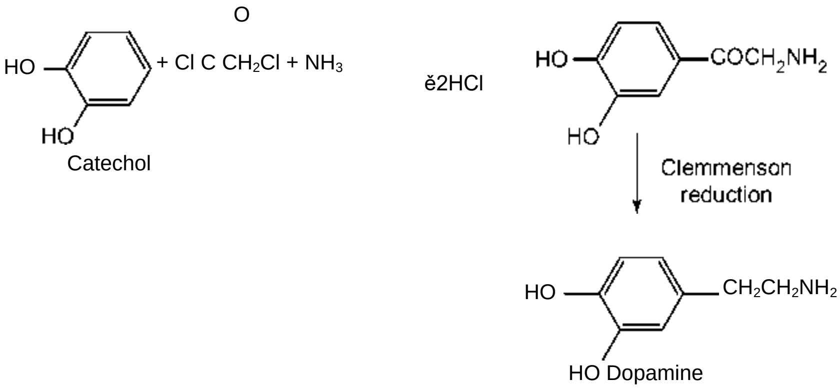
Sinteză



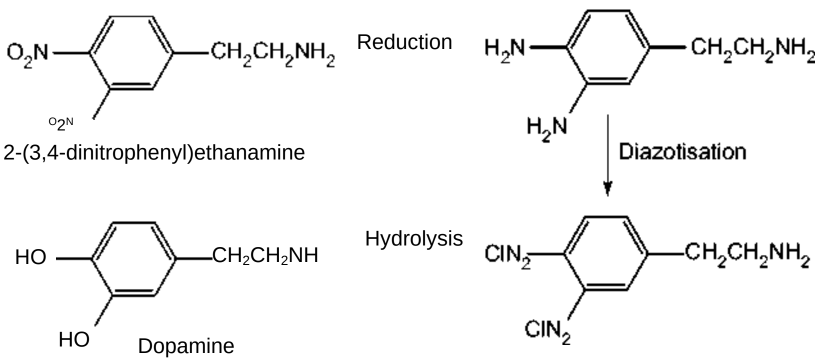
Traseul I. Din: Veratrole



Traseul II. De la: Catecol



Traseul III. Din: 2-(3,4-dinitrofenil)etanamină



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în alcool, puțin solubilă în acetonă și clorură de metilen, dar liber solubilă în apă. Este utilizat în tratamentul șocului. Este ineficient pe cale orală în părți mari, deoarece este un substrat atât pentru MAO, cât și pentru COMT. Dopamina exercită efectele CVS prin interacțiunea cu receptorii D1 - dopaminergici, în special în paturile renale, mezenterice și coronare . La concentrații mari, dopamina acționează asupra receptorilor adrenergici β_1 și provoacă efecte ionotrope pozitive și, de asemenea, dopamina provoacă eliberarea de norepinefrină.

Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

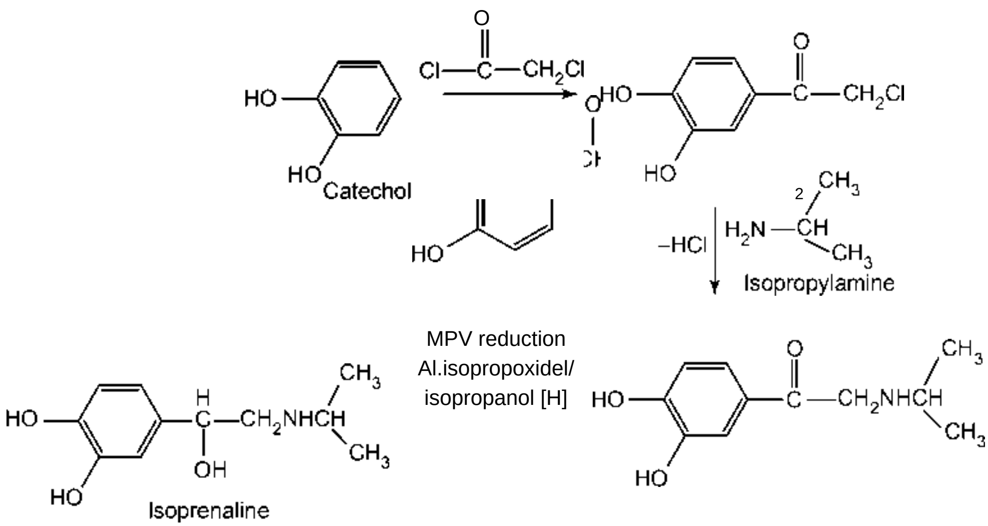
Doză: Insuficiență cardiacă acută: Adult: Inițial, 1–5 µg/kg/min a crescut treptat cu până la 5–10 µg/kg/min în funcție de TA, debitul cardiac și debitul de urină al pacientului. La pacienții grav bolnavi pot fi necesare până la 20-50 µg/kg/min.

Forme de dozare: Dopamină perfuzie intravenoasă BP

d. Izoprenalina (sinonim: izoproterenol, isoprim, izosol, neo-epinină)

1-(3,4-dihidroxi fenil)-2-izopropilamino etanol

Synthesis



Metabolism: este metabolizat în ficat și alte țesuturi de catecol-O-metil transferază, care transferă gruparea $-CH_3$ în grupa –OH. Acționează ca un substrat slab pentru MAO și suferă conjugare cu sulfat.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în clorură de metilen. Este un analog izopropil sintetic al liniei adrenei, acționând aproape exclusiv la receptorul β . Stimuleaza actiunea adrenalinei si are avantajul de a fi eficient atunci cand este administrat pe cale orala. Este un agonist β neselectiv și are activitate puternică de agonist β1 și β2 . Utilizarea sa principală este în tratamentul astmului bronșic. Este folosit ca agent antiaritmic și în tratamentul șocului pentru creșterea ritmului cardiac.

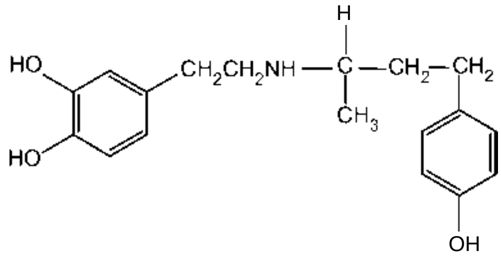
Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

Doză: Sublinguală, 10 până la 15 mg de 3 până la 4 ori/zi; IM sau SC 0,01 până la 0,2 mg; repetate după caz; perfuzie, 1 până la 2 mg la 500 ml de perfuzie de dextroză 5% într-o astfel de rată încât să se mențină tensiunea arterială.

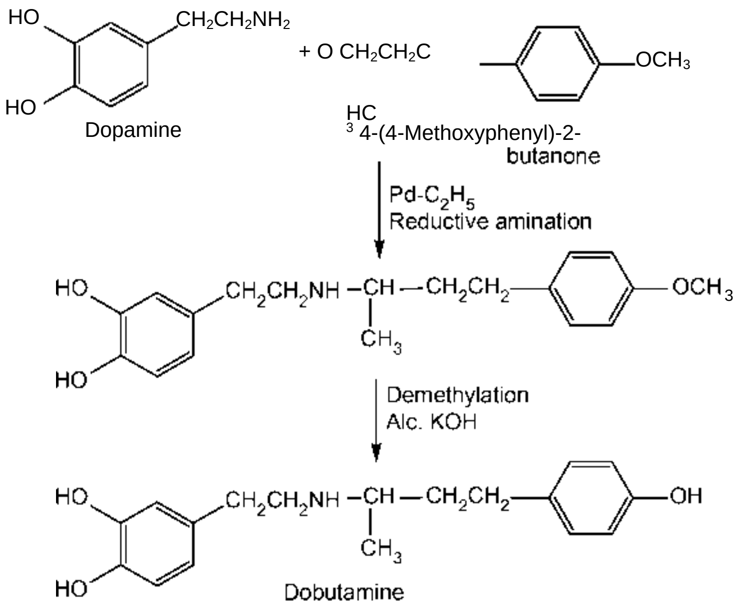
Forme de dozare: Isoprenalină HCI injectabilă IP, Isoprenalină sulfat tablete IP, Isoprenalină injectabilă BP

e. Dobutamina (Cardiject, Dotamin, Kardia)



N-[1-Methyl-3-(4-hydroxy phenyl)propyl]3,4-dihydroxy phenyl ethylamine

Sinteză



Metabolism: este metabolizat prin COMT și conjugare, dar nu prin MAO.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, puțin solubilă în apă și alcool și solubilă în metanol. Seamănă chimic cu dopamina, dar posedă un reziduu aromatic voluminos pe gruparea amino, în ciuda absenței unei grupări β -OH. Această substituție dă un compus care are un atom de carbon asimetric. Astfel, dobutamina există ca o pereche de enantiomeri care posedă o farmacologie distinctă. Enantiomerul (+) este un agonist puternic la ambii receptori $\beta 1$ și $\beta 2$. Enantiomerul (–) este de 10 ori mai puțin puternic la receptorii β_1 și β_2. Enantiomerul (–) este un agonist puternic la receptorii $\alpha 1$. Acţionează prin interacţiune directă cu receptorii adrenergici α și β. Dobutamina racemică crește acțiunea inotropă datorată receptorului α_1 în comparație cu acțiunile cronotrope, iar efectele sunt mediate de receptorii β. Îmbunătățește automatitatea nodului SA.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

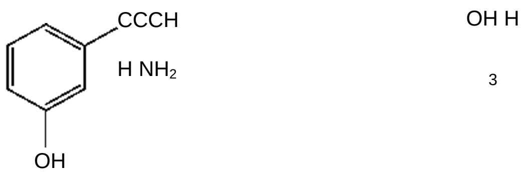
Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Doză: Pentru insuficiență cardiacă acută: Pentru adulți: 2,5–10 μg/kg, până la 0,5–40 μg/kg, în funcție de ritmul cardiac, debitul cardiac, TA și debitul de urină al pacientului. Pentru testul de stres cardiac: Adult: 5 μg/kg/min timp de 8 minute folosind o soluție de 1 mg/ml, doza este apoi crescută cu 5 μg/kg/min până la 20 μg/kg/min, fiecare doză fiind perfuzată timp de 8 minute înainte de următoarea creștere.

Forme de dozare: Dobutamina perfuzie intravenoasă BP

II. Noncatecolamine

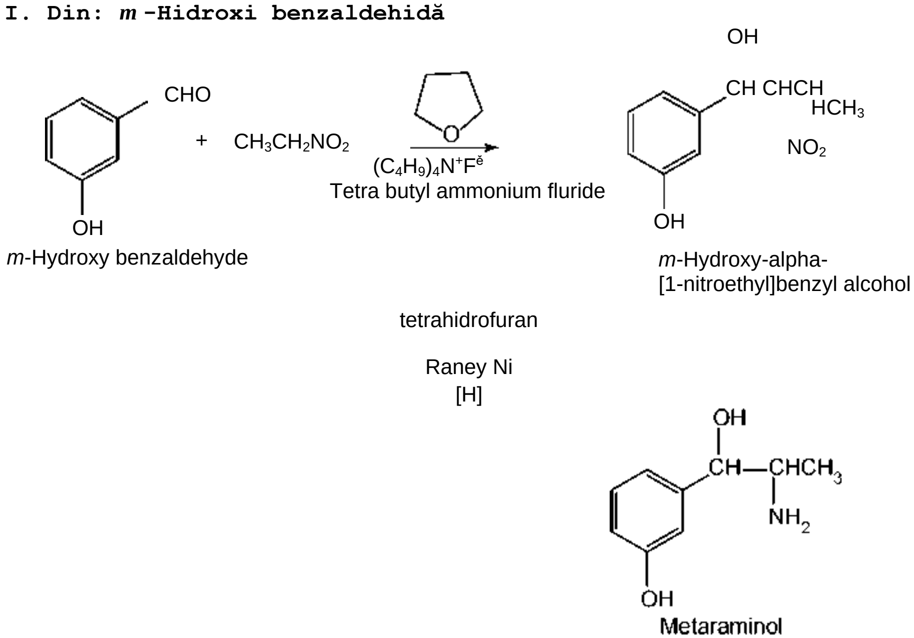
a. Metaraminol (Aramină)



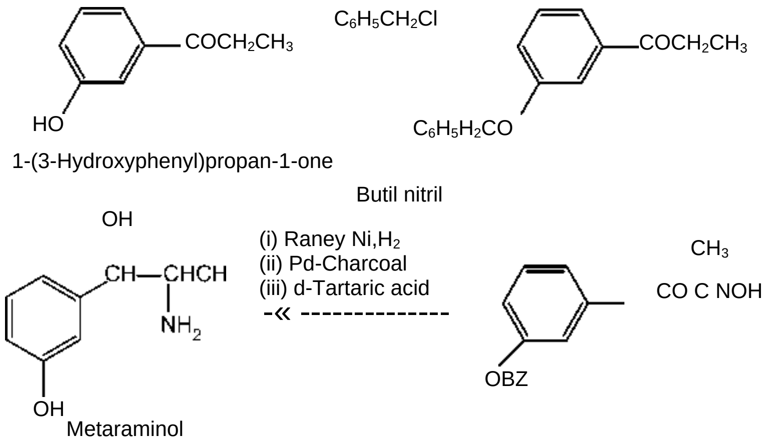
2-amino-1-(3'-hidroxi fenil) propanol

Sinteză

Traseul I. Din: *m*-Hidroxi benzaldehidă



Route II. From: 1-(3-hydroxyphenyl) propane-1-one



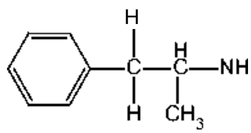
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, insolubilă în eter, ușor solubilă în etanol și liber solubilă în apă. Este similar din punct de vedere structural cu fenilefrina. Îmbunătățește debitul cardiac, rezistența periferică și tensiunea arterială. Ajută la creșterea fluxului sanguin coronarian, scăzând astfel ritmul cardiac. Medicamentul este utilizat frecvent în stări hipotensive acute, cum ar fi șocul anafilactic sau șocul secundar infarctului și traumatismelor miocardice.

Analiza: Se testează prin titrare neapoasă: soluția substanței este titrată cu acid percloric 0,1 M folosind indicator violet cristal.

Doză: Cu IV 0,5 până la 5 mg în caz de urgență; prin perfuzie, 15 până la 100 mg/500 ml injecție de dextroză sau injecție de clorură de sodiu; Prin IM 2 până la 12 mg.

Forme de dozare: Metaraminol injectabil BP

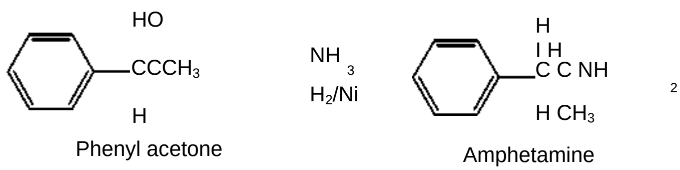
b. Amfetamina (sinonim: benzedrin)



(+)-1-Phenyl-2-amino propane

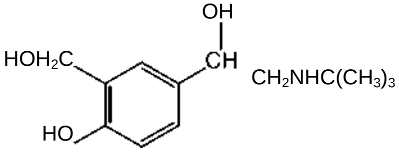
Sinteză

Este sintetizat prin aminare reductivă de către fenil acetonă.



Proprietăți și utilizări: Amestecul racemic are o proporție mai mare de efecte cardiovasculare decât izomerul dextro. Pentru majoritatea utilizărilor medicale, se preferă izomerul dextrogiro. Este unul dintre cei mai importanți agenți simpatomimetici. Efectul stimulant al SNC se datorează stimulării cortexului. Izomerul D ESTE DE TREI până la patru ori mai puternic decât izomerul L. Are si actiune anorexica si poate fi folosit in tratamentul obezitatii.

c. Salbutamol (Sinonim: Albuterol, Asthalin, Salbid)

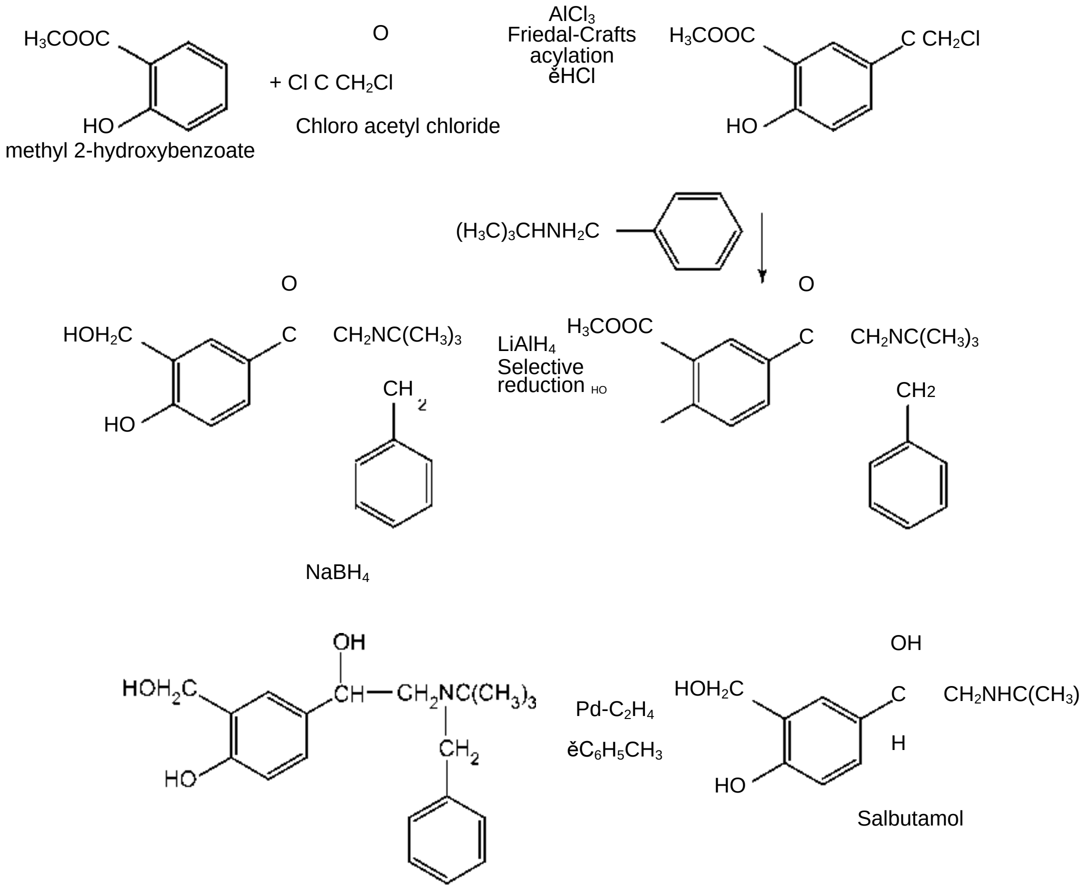


alcool 4-hidroxi-3-hidroxi metil-alfa-[(tert butilamino)metil]benzilic

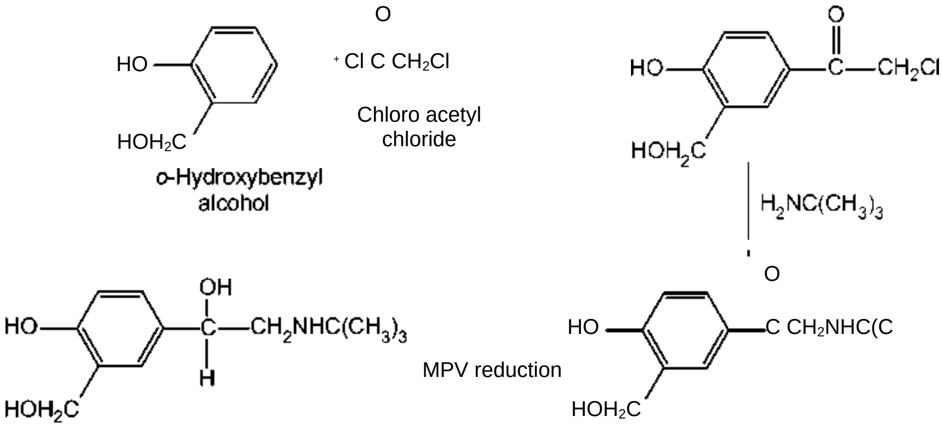
Sinteză

Calea I. Din: metil-2-hidroxbenzoat

O


H3COOC
HO
methyl 2-hydroxybenzoate
O
+ Cl C CH2Cl
Chloro acetyl chloride
AlCl3
Friedal-Crafts
acylation
ěHCl
H3COOC
C CH2Cl
HO
(H3C)3CHNH2C
O
HOH2C
C
CH2NC(CH3)3
HO
CH 2
LiAlH4
Selective
reduction HO
H3COOC
O
C
CH2NC(CH3)3
CH2
NaBH4
OH
HOH2C
CH—CH2NC(CH3)3
CH2
HO
Pd-C2H4
ěC6H5CH3
OH
HOH2C
C
CH2NHC(CH3)
H
HO
Salbutamol

Traseul II. Din: *o*-Alcool hidroxibenzilic



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, puțin solubilă în apă, dar liber solubilă în etanol. Are activitate β_2 adrenergică puternică. Este util în tratamentul infarctului miocardic acut , insuficienței ventriculare stângi severe. A fost folosit pentru a opri travaliul prematur și este eficient în hipotensiunea oculară prin aplicare locală. Este utilizat doar ca bronhodilatator și este medicamentul de elecție în tratamentul astmului bronșic.

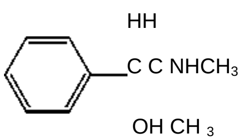
Test: Se dizolvă substanța în alcool, la aceasta se adaugă acid clorhidric 0,1 M, se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M folosind roșu de metil ca indicator. Punctul final este apariția culorii galbene.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

Doza: Prin inhalare orală, doza pentru adulți este de 100 micrograme, urmată de o a doua doză după 5 minute, dacă este necesar.

Forme de dozare: Salbutamol comprimate și inhalator IP, Salbutamol sub presiune inhalare BP

d. Efedrina (Epipres **)**



2-metilamino-1-fenil propan-1-ol

Metabolism: este metabolizat de COMT.

Proprietăți și utilizări: Apare sub formă de solid ceros și sub formă de cristale și are un miros pronunțat caracteristic. Este solubil în alcool, apă și solvent organic. Efedrina are doi atomi de carbon asimetrici și patru izomeri optici. Eritroacematul se numește efedrina. Are efect agonist atât α cât și β-adrenergic.

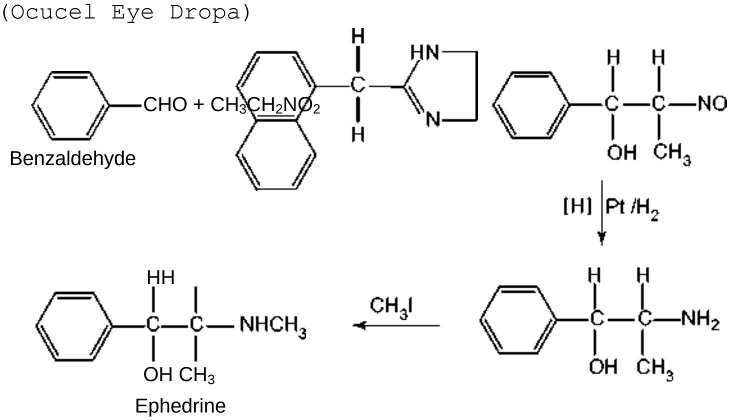
Este utilizat într-o varietate de afecțiuni, cum ar fi tulburări alergice, răceli, hipotensiune arterială și narcolepsie. De asemenea, ocazional, folosit pentru a trata enurezisul pentru a dilata pupila.

Sinteză

Test: O probă este dizolvată în alcool și la aceasta se adaugă HCI 0,1 N. Soluția este titrată cu NaOH 0,1 N, folosind roșu de metil ca indicator.

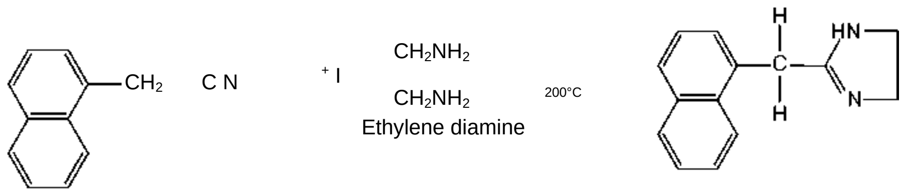
Doza: Doza uzuală este de 10 până la 25 mg la fiecare 3 până la 4 ore.

e. Nafazolina (Ocucel Eye Dropa)



2-(1-naftil metil)-2-imidazolină

Sinteză



1-Naphthalene acetonitrile Naphazoline

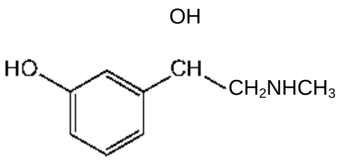
Proprietăți și utilizări: Este un compus alb cristalin, inodor și amar. Sarea este solubilă în apă și în alcool. Ele există în esență într-o formă ionizată la pH fiziologic din cauza naturii foarte bazice a inelului imidazolinei (pK_a 9 până la 10). Este un medicament simpatomimetic cu acțiune directă, care este utilizat în principal ca vaso-constrictor local pentru ameliorarea congestiei nazale datorate manifestărilor alergice sau infarctului. De asemenea, este folosit ca soluție oftalmică pentru ameliorarea congestiei oculare și a blefarospasmului.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și alcool. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină punctul final prin titrare potențiometrică.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

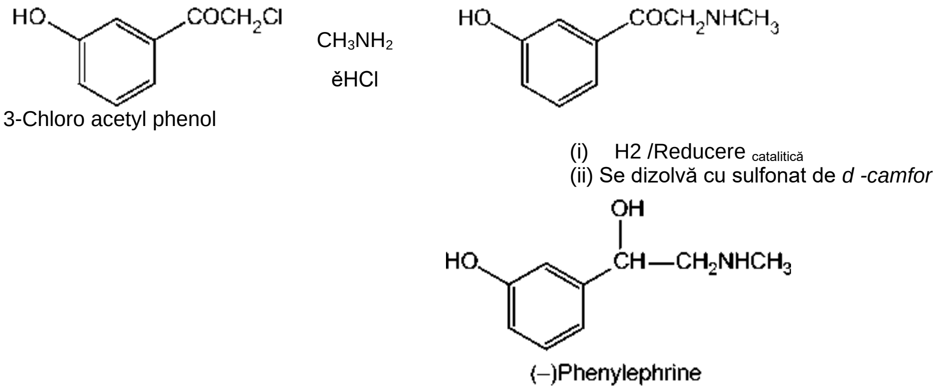
Doza: Pentru mucoasa nazala, 2 picaturi de solutie 0,05%; pentru conjunctivitate, 1 până la 2 picături dintr-o soluție 0,1% după fiecare 3 până la 4 ore.

f. Phenylephrine

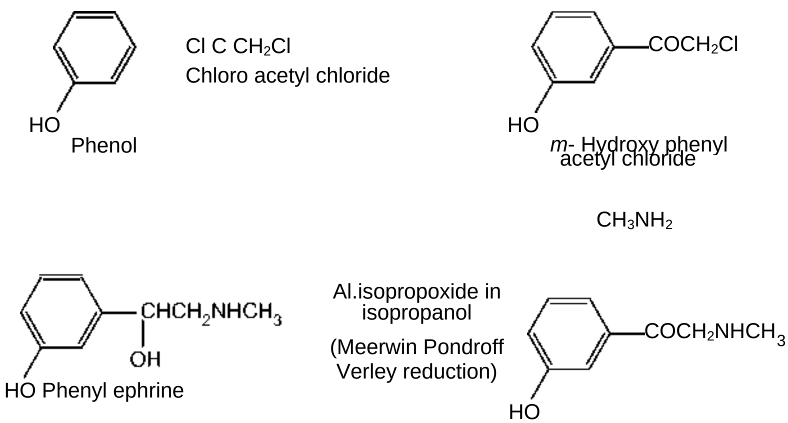


1-(3-hidroxi fenil)-2-metilamino etanol

Sinteză
Calea I. Din: 3-Clor acetil fenol



Route II. From: Phenol



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în etanol și apă. Fenilefrina diferă de adrenalină doar prin lipsa grupului 4 OH de pe inelul benzenic și

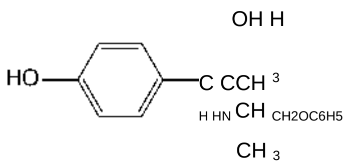
ulterior, rezistent la COMT și are predominant efect agonist α1. Izomerul L provoacă vasoconstricție arterială marcată și este activ atunci când este administrat oral. Își găsește utilizarea principală în ameliorarea congestiei nazale și ca midriatic. De asemenea, este utilizat pentru prelungirea acțiunii anestezicelor locale.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,1 M și etanol. Se titrează cu hidroxid de sodiu etanolic 0,1 M și se determină punctul final prin titrare potențiometrică.

Doza: Doza locală, intranazală, pentru adulți este de 2 până la 3 picături sau 1 sau 2 pulverizări de soluție 0,2 până la 0,5%; Intramuscular, adulți, pentru hipotensiune arterială ușoară până la moderată: 2 până la 5 mg repetate la fiecare 10 până la 15 minute.

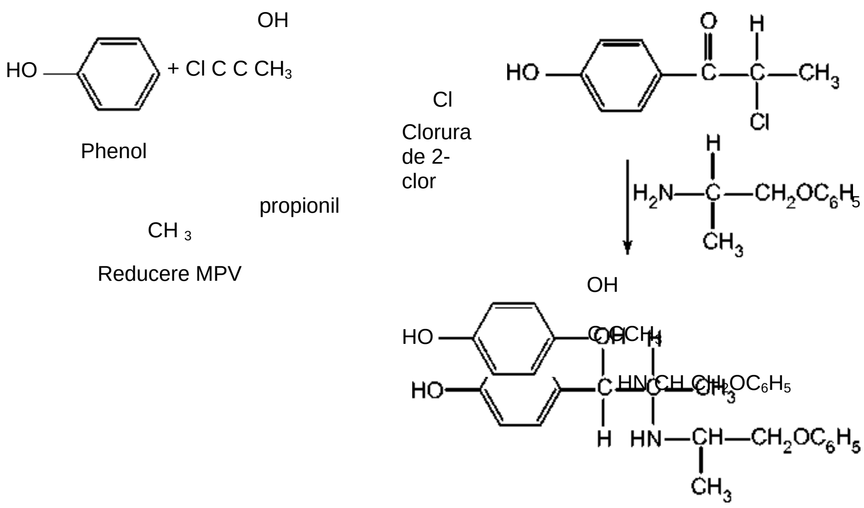
Forme de dozare: picături pentru ochi fenilefrină BP, fenilefrină injectabilă BP

l. g. Isoxsupurina (Duvadilam, Suprox, Tidilan)



4-(1-hidroxi-2-(1-fenoxipropan-2-il-amino)propil)fenol

Sinteză



Isoxsupurine

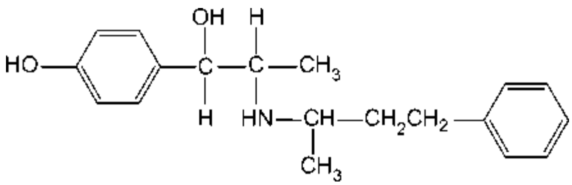
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, insolubilă în clorură de metilen, puțin solubilă în apă și alcool. Este utilizat în tratamentul bolilor vasculare cerebrale și periferice. De asemenea, a fost folosit în tratamentul bolii Ménière și a tulburărilor similare ale urechii interne.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,1 M. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

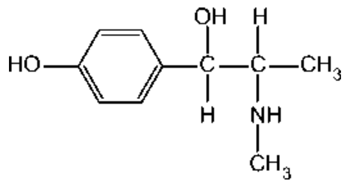
Doza: Oral 20 mg de 4 ori/zi; Perfuzie IV sub formă de soluție care conține 100 mg în 500 ml soluție de clorură de sodiu.

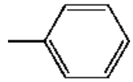
h. **Nilidrină HCI** (sinonim: Arlidin)



Sinteză

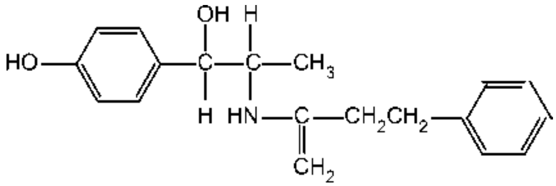
Nylidrine



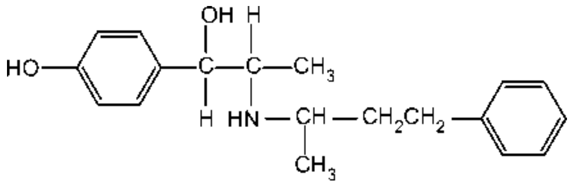


4-(1-Hydroxy-2-(methylamino)propyl)phenol

ĕCH3OH



Reduction



Nylidrine

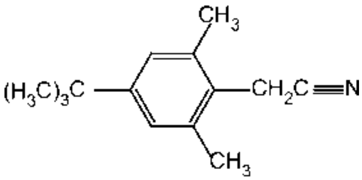
Doza: Doza uzuală inițial pe cale orală 6 mg de trei ori/zi, care poate fi crescută la 36 sau 48 mg/zi în doze divizate.

i. **Xilometazolina (** Sinonim: Otrivin, Otrinoz, Decon)

Sinteză

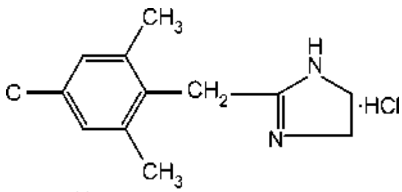
+ $H2NCH2CH2NH2.HCl$

Clorhidrat de etilendiamină



4-*t*-butyl-2,6-dimethyl phenyl acetonitrile

ěNH3

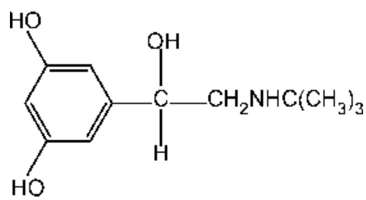


Xylometazoline

Proprietăți și utilizări: Este un agent simpatomimetic puternic, având un profil farmacologic α -adrenergic marcat și pronunțat. Se găsește că acționează ca un vasoconstrictor, atunci când este aplicat local, în special pe membranele mucoase. Este frecvent utilizat ca vaso-constrictor local pentru congestia nazală cauzată de sinuzită sau rinită.

Doză: pe cale intranazală, 1 picătură de soluție 0,1% la adult; sau un spray de soluție 0,05%.

j. **Terbutalină (** Sinonim: Bricanyl, Brethine, Asmaril)

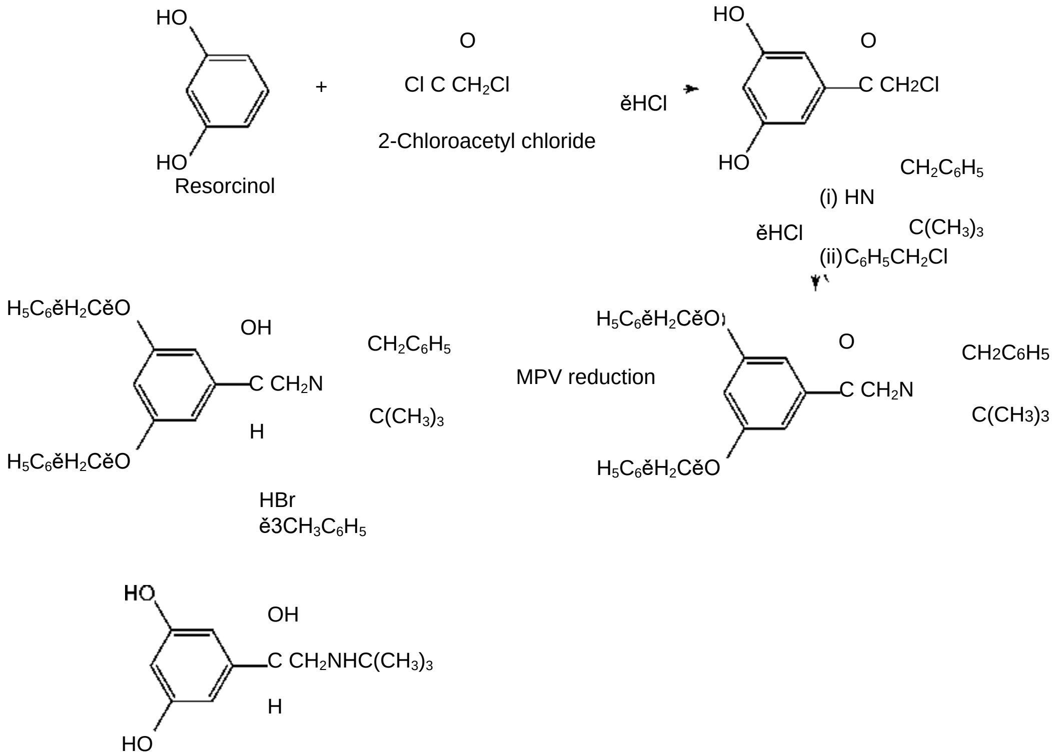


5-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)benzen-1,3-diol

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină gri-alb, inodoră și cu gust amar, solubilă în apă și alcool. Medicamentul prezintă proprietățile unui agent simpatomimetic cu acțiune directă, având activitate predominant β2 adrenergică și are o acțiune selectivă asupra receptorilor β2 (adică β2 ago nist) . Este folosit doar ca bronhodilatator și în tratamentul astmului. Posedă activitate β -

agonistă puternică.

Synthesis

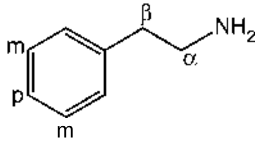


terbutalină

Doză: Travaliu prematur necomplicat: Adult 5 mg/min timp de 20 min, crescută la fiecare 20 min, trepte de 2,5 µg/min până la încetarea contracțiilor (de obicei 10 µg/min suficient), se continuă timp de 1 oră, apoi se scad la fiecare 20 min în pași de 2,5 µg/min până la cea mai mică suprimare, menținând această doză 12 h. Doza maximă este de 20 µg/min. Treceți la oral la 2,5-10 mg la fiecare 4-6 ore, dacă este indicat și tolerat. Continuați atât timp cât este necesar pentru a prelungi sarcina.

RELAȚIA STRUCTURAL-ACTIVITATE

Multe dintre medicamentele simpatomimetice conțin β-fenil etilamină ca structură de bază.



β-Phenyl ethylamine

I. Substituția inelului fenil

- Substituția pe pozițiile meta și para ale inelului aromatic și pe pozițiile amino, α și β ale lanțului lateral de etilamină influențează mecanismul acțiunii simpatomimetice și selectivitatea receptorului medicamentului.
- Activitatea maximă este observată în derivații de β -fenil etilamină, care conțin grupări hidroxil în pozițiile meta și para ale inelului aromatic (catecol) și o grupare β -hidroxil cu configurația stereochimică corectă pe porțiunea de etilamină a moleculei.
- Deși fragmentul catecol este o caracteristică structurală importantă pentru a obține o activitate agonistă maximă la receptorii adrenergici, poate fi înlocuit cu alte părți fenil substituite pentru a furniza agonism adrenergic selectiv.
- De exemplu, înlocuirea funcției catecolice a izoproterenolului cu structura resorcinolului dă medicamentul metaproterenol, care este un agonist selectiv al receptorilor $\beta 2$.
- Într-o altă abordare, înlocuirea metahidroxilului structurii catecolului cu o grupare hidroxim til a dat Salbutamol, care arată selectivitate față de receptorul $\beta 2$.
- Noradrenalina naturală are inelul 3, 4-dihidroxibenzen (catecol) activ atât la receptorii α cât și la receptorii β . Cu toate acestea, are activitate orală slabă deoarece este metabolizată rapid de COMT, modificarea modelului de substituție 3,5-dihidroxi ca în metaproterenol dă o activitate orală bună. Acest lucru se datorează rezistenței sale la metabolism de către COMT. De asemenea , oferă selectivitate pentru receptorii $\beta 2$.

II. Înlocuire cu azot

- Gruparea amino din feniletilamine este importantă pentru activitatea agonistă directă.
- Gruparea amino trebuie separată de inelul aromatic prin doi atomi de carbon găsiți printre agoniștii puternici cu acțiune directă.
- Pe măsură ce cea mai mare parte a substituentului de azot crește, activitatea agonistică a receptorului α scade și activitatea receptorului β crește. Astfel, NE care este un agonist eficient al receptorilor $\beta 1$ este, de asemenea, un agonist α puternic , în timp ce epinefrina este un agonist puternic la receptorii α , $\beta 1$ și $\beta 2$. Gruparea *N* -butil terțiar mărește selectivitatea p2 . Pe măsură ce dimensiunea crește de la hidrogen în noradrenalină la metil în linia adrenei, izopropil în izoproterenol, activitatea receptorului α scade și crește receptorul β .
- Aminele primare și secundare sunt agoniști cu acțiune directă mai puternice decât aminele 3 ° sau 4 ° .

III. Înlocuire pe lanțul lateral de carbon

- Substituția cu metil sau etil pe carbonul a a catenei laterale de etilamină reduce activitatea directă a agonistului receptorului atât la receptorii a

cât și la receptorii p .

- În mod important, o grupare a- alchil crește durata de acțiune a agonistului feniletilamină făcând compusul rezistent la dezaminarea metabolică de către MAO.
- α afectează semnificativ și selectivitatea receptorului.
- Un alt efect al substituției α este introducerea unui centru chiral, care are efecte pronunțate asupra cerințelor stereo-chimice pentru activitate.

Capitolul 3

Medicamente colinergice

INTRODUCERE

Stimulantii receptorilor de acetilcolina si inhibitorii de colinesteraza cuprind impreuna un grup mare de medicamente, numite medicamente colinergice, care imita actiunile acetilcolinei. Stimulantii colinoceptori sunt clasificati farmacologic dupa spectrul de actiune in functie de tipul de receptor, muscarinic sau nicotinic.

SPECTRUUL MEDICAMENTELOR COLINOMIMETICE

Studiile timpurii ale sistemului nervos parasimpatic au arătat că alcaloidul muscarin imita efectele descărcării nervului parasimpatic, adică efectele au fost parasimpatomimetice. Aplicarea mus carinei la ganglion și la țesutul efector autonom (mușchi neted, inimă, glande exocrine) a arătat că acțiunea parasimpatomimetică a alcaloidului are loc printr-o acțiune asupra receptorilor de la celulele efectoare, care nu sunt în cele ale ganglionilor. Concentrațiile scăzute de nicotină alcaloid stimulează ganglionii autonomi și joncțiunea neuromusculară scheletică, dar nu și celulele efectoare autonome. Receptorii ganglionari și ai mușchilor scheletici au fost, prin urmare, etichetați nicotinici. Cholinoceptorii sunt familii legate de proteine (muscarinice) sau de canale ionice (nicotinice), care funcționează pe baza mecanismului lor de semnalizare transmembranară (Fig. 3.1).

Stimulanti ai colinoceptorilor cu actiune directa

Medicamentele colinomimetice cu acțiune directă pot fi împărțite, pe baza structurii lor chimice, în esteri de colină (inclusiv acetilcolină) și alcaloizi (muscarină și nicotină). Câteva medicamente sunt foarte selective pentru receptorii muscarinici și nicotinici specifici. Multe au efecte asupra ambilor receptori, de exemplu, acetilcolina.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor colinergice cu acțiune directă

Aceste medicamente mediază acțiunile prin subtipurile de receptori muscarinici și nicotinici. Stimularea receptorilor M1 sau M3 determină hidroliza polifosfoinozitidelor și mobilizarea Ca^{2+} intracelulară, ca urmare a interacțiunii cu o proteină G și este activată fosfolipaza C, care fosforilează proteina țintă. În schimb, M2 și M4 inhibă adenilciclaza și reglează canalele ionice specifice, adică îmbunătățirea

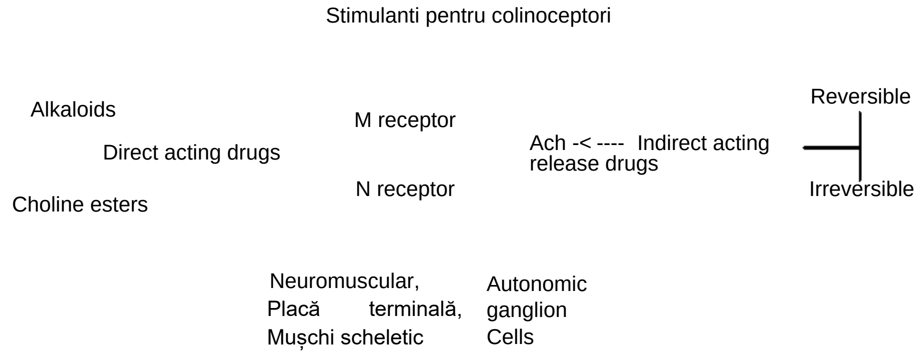


Figura 3.1 Grupuri majore de medicamente care activează colinoreceptorii și țesutul țintă.

a conductanței K^{+} în țesutul arterial cardiac. Stimularea colinergică afectează direct funcția cardiacă prin inhibarea efectelor activării adrenergice. Ca parte, scade formarea cAMP și reducerea activității canalului de tip L Ca^{2+}. În mușchii arteriali, acetilcolina scade puterea de contracție. Acest efect se datorează acțiunii mediate de receptorul M2 a canalelor K+ reglate de proteina G. Creșterea permeabilității K^{+} duce la hiperpolarizare și scurtează durata potențialelor de acțiune.

Medicamente colinomimetice cu acțiune indirectă

Acțiunile acetilcolinei eliberate de nervii motori autonomi și somatici sunt încheiate prin distrugerea enzimatică a moleculei. Hidroliza este realizată de acetilcolinesterază. Medicamentele cu acțiune indirectă au efect primar asupra situsului activ al acestei enzime, deși unele au acțiuni directe și asupra - receptorilor nicotinici. Diferențele comune între membrii grupului sunt chimice și farmacocinetice , dar proprietățile lor farmacodinamice sunt identice.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL MEDICAMENTELOR COLINERGICE CU ACȚIUNE INDIRECTĂ (AGENȚI ANTICOLINESTERAZICI)

Acetilcolinesteraza (AchE) este o izoenzimă dependentă de serină, capabilă să hidrolizeze Ach la colină și acid acetic. Locul activ al AchE cuprinde două regiuni distincte, un situs anionic care posedă un reziduu de glutamat și un situs esteratic în care sunt prezente inelul histidină imidazol și gruparea serină-OH. Are loc hidroliza catalitică, prin urmare gruparea acetil este transferată în grupa serină-OH, lăsând o moleculă de enzimă acetilată și o moleculă de colină liberă. Hidroliza spontană a grupării serine acetil are loc rapid.

Există două categorii principale de inhibitori AchE:

1. Inhibitorii aminei sau amoniului AchE reacţionează reversibil cu enzimele, aceşti compuşi acilează reversibil hidroxilul serinei esteratice, durata lor

de acţiune fiind de la câteva minute la câteva ore.

2. Inhibitorii AchE de tip organofosforic formează o legătură fermă ireversibilă cu enzimele (situsul esteratic) și durata lor de acţiune este de câteva săptămâni până la luni.

CLASIFICARE

Acești agenți imită acțiunile acetilcolinei la nivelul sistemului parasimpatic și, pe baza mecanismului lor de acțiune, sunt clasificați după cum urmează:

I. Medicamente colinergice cu acțiune directă

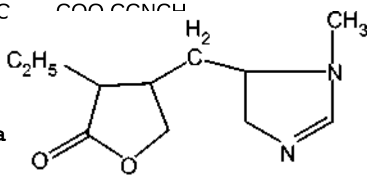
A. Esteri de colină

i. Acetyl choline **II. Metacolină**

B. Alcaloizi colinomimetici

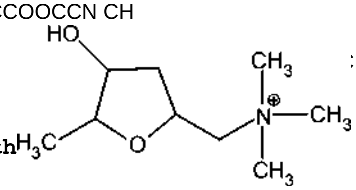
HH CH_3 **ii. Muscarine** HH CH_3

H_3C COO CCNCH 3 $H_3CCOOCCN$ CH 3



iii. Ca

iv. Beth



HH CH_3 ©/ HH CH_3

H NCOOCC 2 N CH HHCl CH $H_2NCOOCCN$ CH 3

H H Cl 3 CH

CH_3 H Cl 3

i. Pilocarpină

III. Arecolină

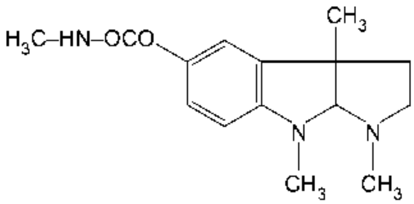
i. . Medicamente colinergice

cu acțiune indirectă A

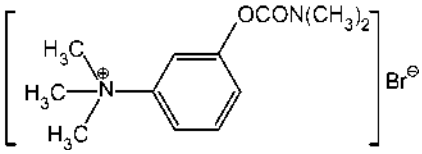
Inhibitori reversibili ai

colinesterazei

i. Fizostigmină
(Eserina)



ii. Neostigmine bromide (Pristigmine)



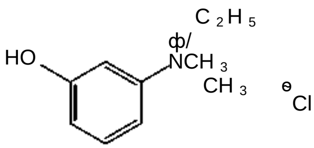
iii. Bromură de piridostigmină
(Mestinon)

OCON(CH3) 2

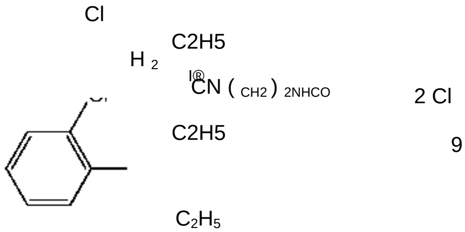
H3CN

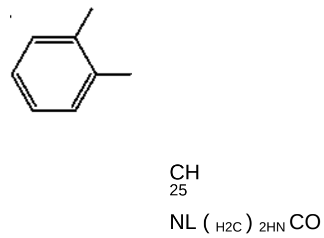
Br 9

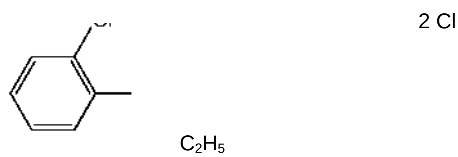
iv. Clorura de edrofoniu



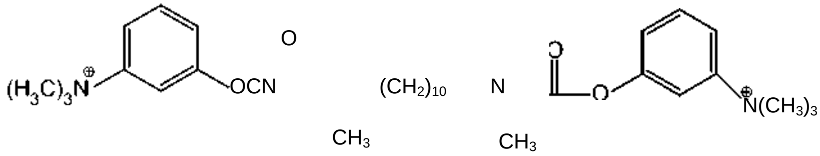
v. Clorura de ambenoniu
(mitelaza)




CH
25
NL (H2C) 2HN CO


2 Cl
C2H5

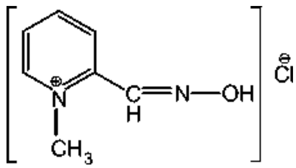
vi. Demecarium (Humorsol)



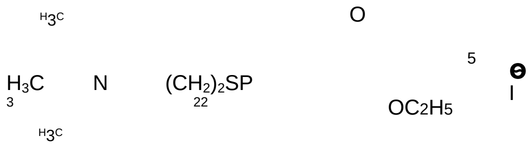
vii. Distigmine (Ubretid)

8. Inhibitori ireversibili ai colinesterazei

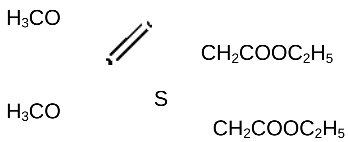
o. Clorura de pralidoxima



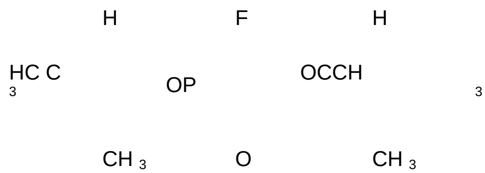
b. Echothiopate iodide



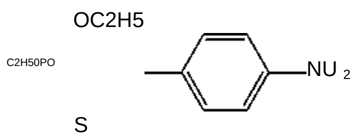
c. Malathion



d. Izofluorfat



e. Parathion



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Medicamente colinergice cu acțiune directă

Agenții cu acțiune directă își exercită efectele prin stimularea receptorilor muscarinici/nicotinici.

II. Clorura de acetilcolina (Miochol)

HC
3
H3CN (CH2) 2COOCH3 · Cl
H3C

Clorura de (2-acetoxil etil)-trimetil amoniu

Sinteză

H3C
H3CN + CH3COO (CH2) 2Cl
H3C

H3C
H3CN (CH2 ϴ) 2COOCH3
Cl
H3C

H_3C Trimethyl amine — 2-Chloroethyl acetate — Clorura de acetilcolina

Proprietăți și utilizări : Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă sau cristale incolore, de natură foarte higroscopică, ușor solubilă în clorură de metilen, solubilă în apă și alcool. Este un medicament oftalmic topic pentru inducerea miozei, în timpul anumitor proceduri chirurgicale intraoculare, cum ar fi operația de cataractă, ridectomia, keratoplastia penetrantă și alte intervenții chirurgicale de segment anterior. Ach-ul administrat sistemic este hidrolizat rapid de acetilcolinesteraza, prin urmare, nu are utilizare clinică. Este un deprimant cardiac și un vasodilatator eficient.

Test: Se dizolvă proba în apă și se neutralizează cu hidroxid de sodiu 0,01 M folosind ca indicator soluție de fenolftaleină. Se adaugă soluție de hidroxid de sodiu 0,1 M, se lasă să stea timp de 30 de minute și se titrează cu acid clorhidric 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în fiole bine închise și ferit de lumină.

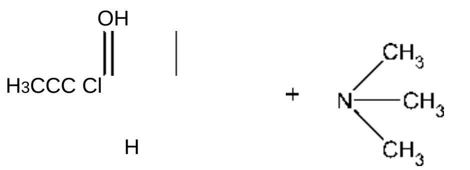
Doză: local sub formă de soluție 1% .

III. Clorura de metacolină (Provocolină)

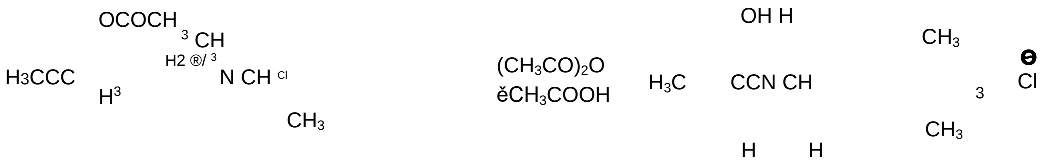
ϴ
Cl

(2-Acetoxy) trimethyl propanaminium chloride

Synthesis



Chloroacetone Trimethylamine

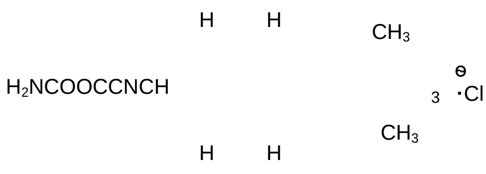


Clorura de metacolină

Proprietăți și utilizări: Este foarte delicvescent, are un miros slab de pește, iar soluțiile apoase sunt neutre, solubile în apă, alcool și $CHCl_3$. Este utilizat pentru tratarea sindromului Reynaud și a glaucomului.
Doză: Pentru tahicardia paroxistică obișnuită, 10 până la 25 mg; prin SC pentru boala vasculară periferică 10 până la 25 mg.

I. (a) Alcaloizi colinomimetici

i. Carbachol (Sinonim: Carcholin, Moistat)



2-[(Amino carbonil oxi] -*N* , *N* , *N*- trimetiletan clorură de amoniu

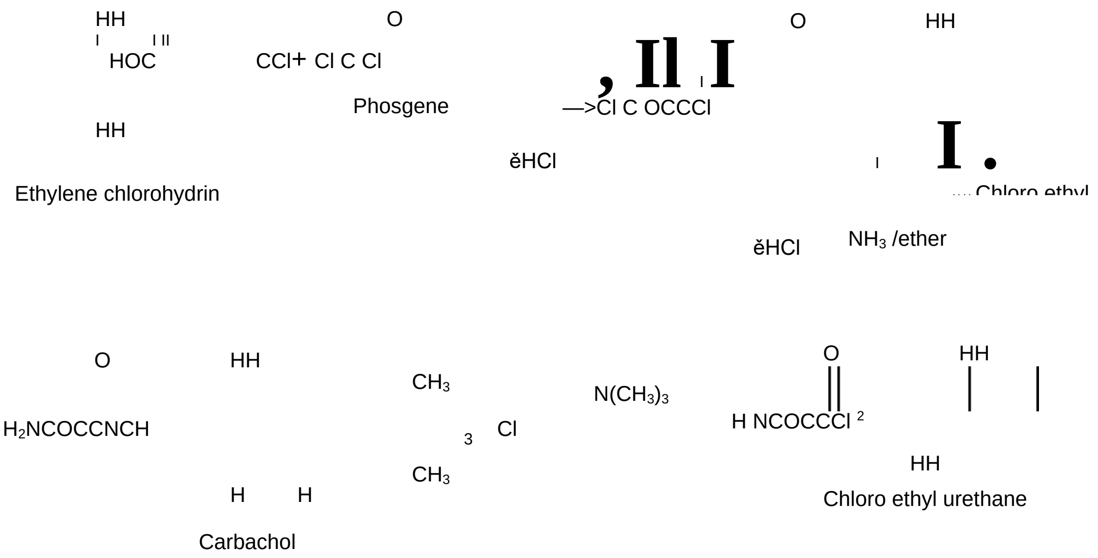
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă cristalină, higroscopică, solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, insolubilă în acetonă. Este un ester al acidului

carbamic, gruparea metil terminală a lui Ach este înlocuită cu gruparea amino. Posedă atât proprietăți muscarinici, cât și nicotinice prin stimularea receptorilor colinergici. Este hidrolizat mai lent de acetilcolinesteraza. Este utilizat pentru acțiunile sale miotice în tratamentul glaucomei pentru a reduce presiunea intraoculară.

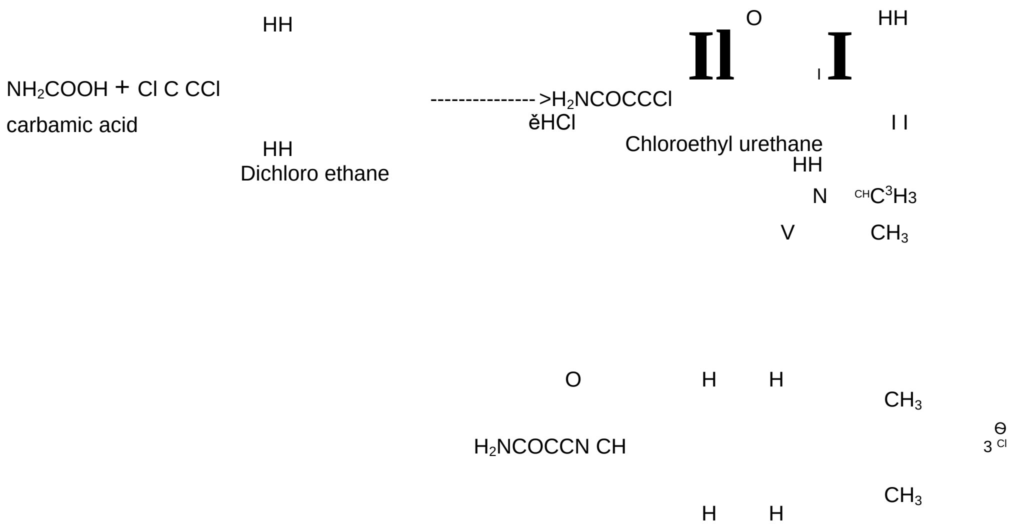
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Synthesis

Route I: From Ethylene chlorohydrin



Route II: From Carbamic acid



Carbachol

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: local 0,1 ml soluție 0,75 până la 3%.

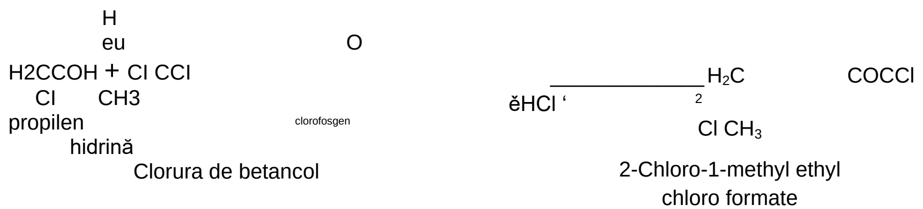
ii. Clorura de betanecol (sinonim: urecolină, miotonacol, betacol, urotonină)

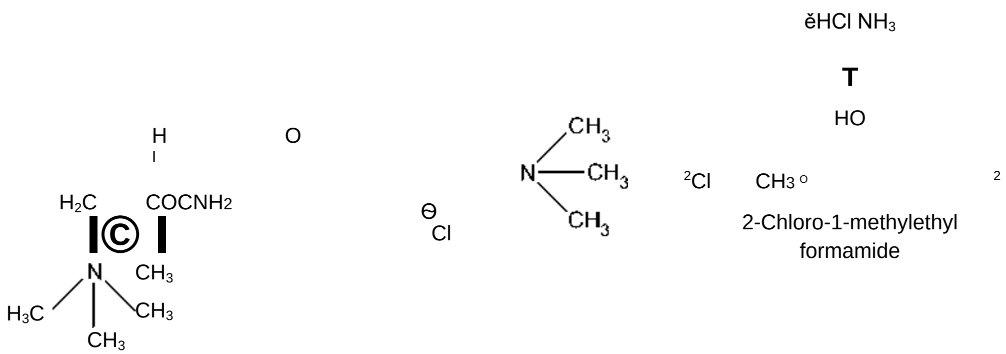
2-[(Amino carbonil) oxi] *N*, *N*, *N* trimetil propan amoniu

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere higroscopică cristalină albă, și prezintă polimorfism, solubilă în apă și alcool. Are proprietăți farmacologice asemănătoare cu cele ale metacolinei. Prezența $-CH_3$ dă activitate prelungită din cauza obstacolelor sterice. Produce contracții ale mușchilor netezi. Nu este bine absorbit din tractul gastro-intestinal. Poate fi administrat subcutanat, dar nu intramuscular (IM) sau intravenos (IV) din cauza efectelor secundare severe. Este utilizat pentru ameliorarea retenției urinare și a distensiei abdominale după operație. Acesta este unul dintre medicamentele gastrice postvagotomie.

Sinteză

Traseul I. Din: propilen clorhidrina





Route II. From: Beta methyl choline chloride

HH
I I
HO C CN ®/ CH3
I I CH CH$_3$ Cl
CH3 H 3

Methyl choline chloride

O
II
Cl C Cl

O HH
II II®/CH3
Cl C OC CNCH$_3$ Cl

CH$_3$ H CH$_3$

NH$_4$OH

Bethanechol chloride

Traseul III. Din: acid carbamic

HH

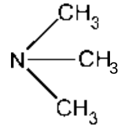
Cl C C Cl

NH$_2$COOH +
Carbamic acid CH$_3$ H

1,2-diclor-1-metil
etan

O HH
II I I
H N C O C C Cl 2

CH$_3$ H



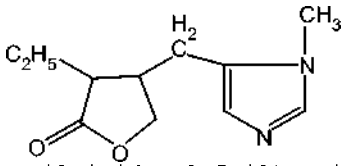
O HH II II®/
CH 3
H 2 N C OC CNCH Cl
2 CH
CH3H3

Clorura de betancol

Doză: Pe cale orală 5 până la 30 mg de 3 sau 4 ori/zi; Prin SC 2,5 până la 10 mg de 3 sau 4 ori/zi.

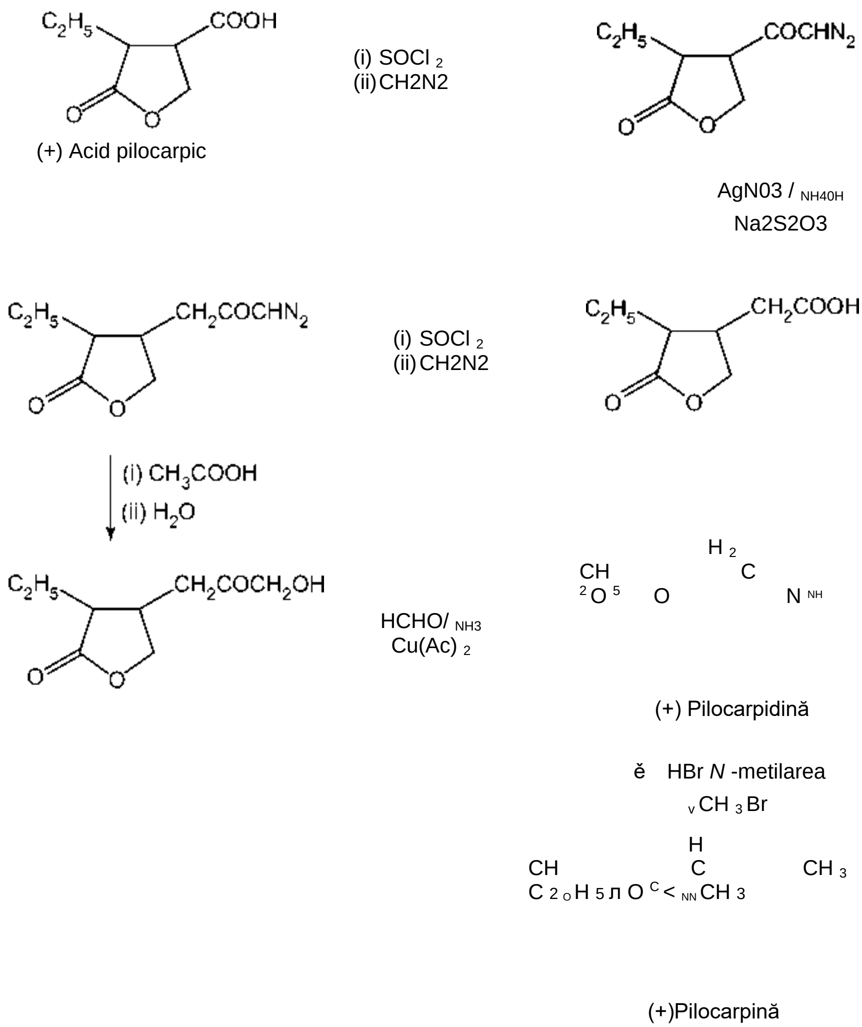
I. (b) Alcaloizi colinomimetici

I. Pilocarpină (Pilicar, Carpine, Locarp)



3-etil- 4 –[(1-metil-imidazol-5-il)metil] tetrahidro-2-furanonă

Synthesis



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă sau cristale incolore, higroscopică, foarte solubilă în apă și în alcool. Pilocarpina este un alcaloid obținut din foliole uscate de *Pilocarpus jaborandi* și *Pilocarpus microphyllus* în care apare în proporție de aproximativ 0,5% împreună cu alți alcaloizi. Pilocarpina este un agonist neselectiv asupra receptorilor muscarinici. Acționează asupra receptorilor M_3 din mușchii netezi și provoacă contracții în intestin, trahee și ochi. Este utilizat pentru tratamentul simptomelor de uscăciune a gurii cauzate de radioterapie pentru cancerul de cap și gât și simptomele asociate cu sindromul Sjogren.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic și ferit de lumină.

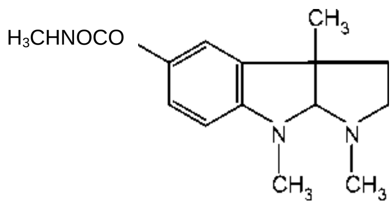
Doză: local 0,1 ml de soluție 0,5 până la 6% în sacul conjunctival de 1 până la 5 ori/zi.

Forme de dozare: pilocarpină clorhidrat picături oftalmice BP

II. Medicamente colinergice cu acțiune indirectă

A. Blocante reversibile

i. Fizostigmină (izopto-eserină)

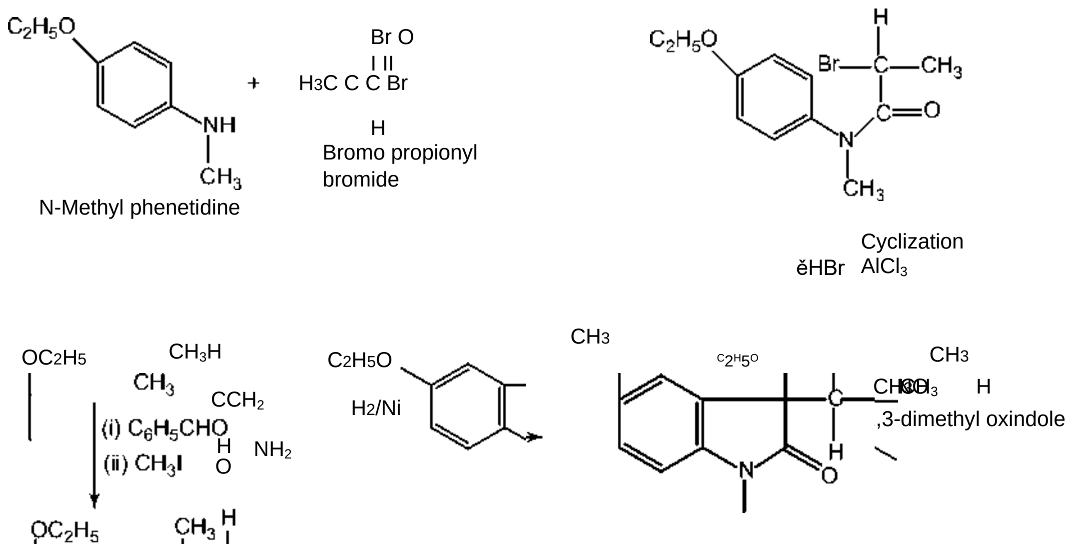


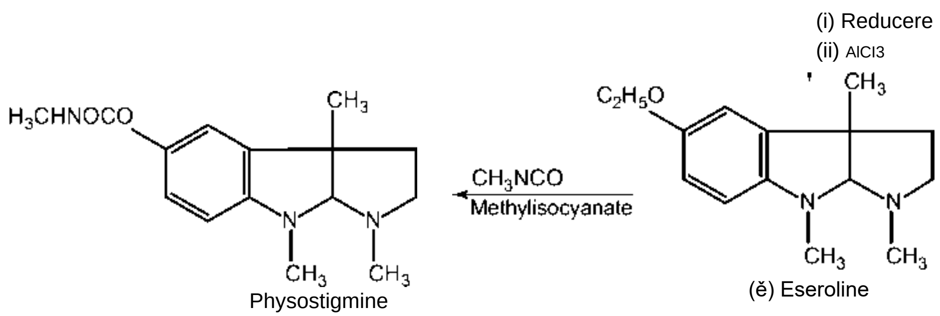
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă, higroscopică, foarte solubilă în apă și liber solubilă în alcool. Devine treptat roșu atunci când este expus la aer și lumină; culoarea se dezvoltă mai repede atunci când substanța este expusă și la umezeală. Soluțiile apoase sunt instabile. Se topește la aproximativ 145°C cu descompunere. Este un alcaloid obtinut din semintele uscate de *Physostigma venenosum*. Se prezintă sub formă de pulbere albă, inodoră, microcristalină, ușor solubilă în H_2O, liber solubilă în alcool, $CHCl_3$ și uleiuri fixe. Fizostigmina este cel mai vechi agent anticolinesterazic. Este utilizat în tratamentul glaucomului. Poate pătrunde în bariera hematoencefalică și este folosit pentru a antagoniza efectele toxice asupra SNC ale medicamentelor antimuscarinici, depresivelor triciclice, antihistaminice H1 și benzodiazepinelor. De asemenea, este utilizat în tratamentul bolii Alzheimer.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid acetic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient de sticlă bine închis ermetic și ferit de lumină.

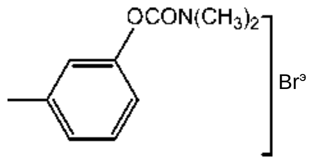
Synthesis


N-Methyl phenetidine
Bromo propionyl bromide
Cyclization
ĕHBr
AlCl3
H2/Ni
,3-dimethyl oxindole
(i) C6H5CHO
(ii) CH3I



Doză: local pentru glaucomul cu unghi deschis, 0,1 ml de soluție 0,25 până la 5% instilați în sacul conjunctival de 2 sau 4 ori/zi.

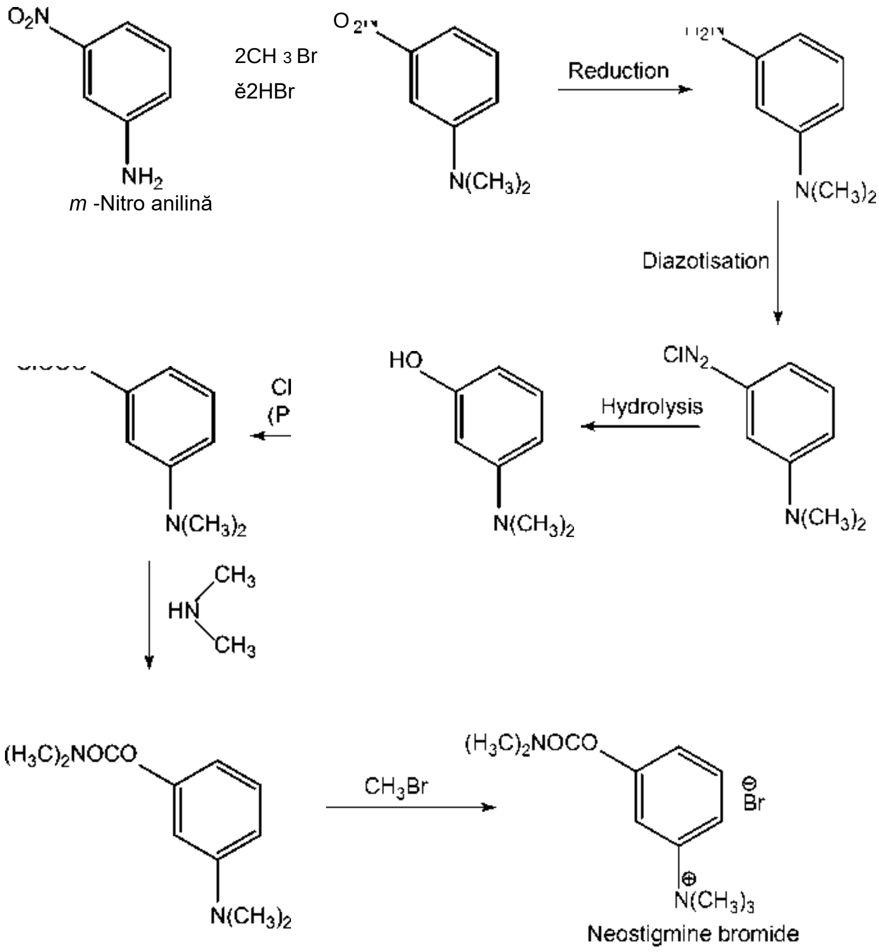
ii. Bromură de neostigmină (sinonim: prostigmină, miostigmină, tilstigmină)



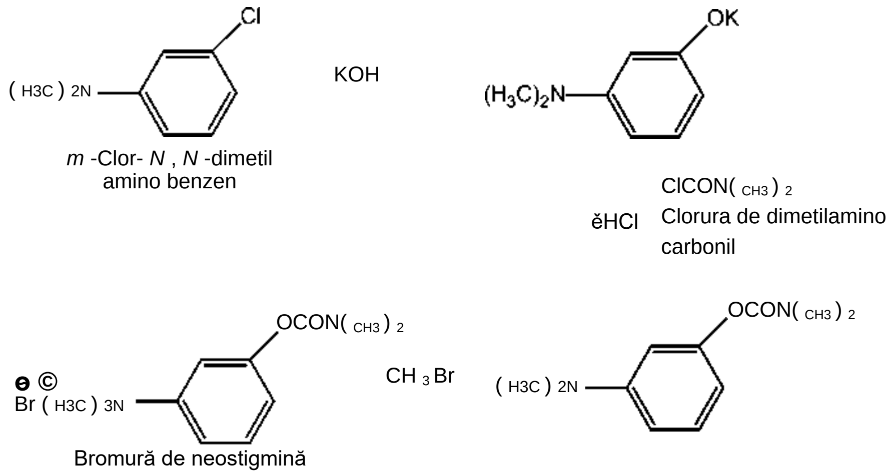
Bromură de 3-{[(dimetil amino)carbonil]oxi} -*N*, *N*, *N*-trimetilbenzen amoniu.

Sinteză

Traseul I. De la: Meta nitro anilină



Traseul II. Din: *m*-Clor-*N*,*N*-dimetil amino benzen



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, inodoră, cu gust amar, liber solubilă în apă, alcool și insolubilă în eter. Soluțiile sale sunt neutre față de turnesol. Acționează ca un inhibitor al colinesterazei.
Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru, apoi se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: Neostigmină comprimate de bromură IP, Neostigmină metil sulfat injectabil IP, Neostigmină comprimate BP

iii. Bromură de piridostigmină (Sinonim: Mestion, Pyrido, Trostigmin)

OCON(CH3) 2

H3CN : Br

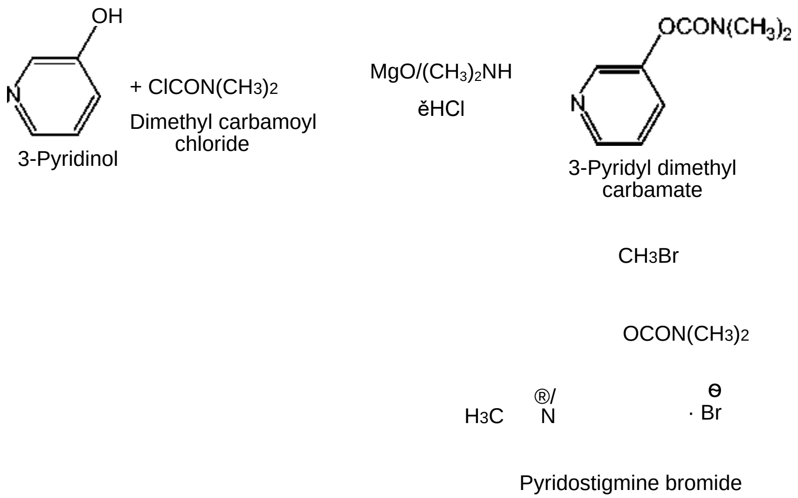
Bromură de 3-{[(dimetil amino) carbonil] oxi}-1-metil-piridiniu

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere albă, cristalină, cu miros caracteristic și gust amar, solubilă în apă, alcool, cloroform, ușor solubilă în hexan și insolubilă în eter. Este de natură higroscopică. Este utilizat în tratamentul miasteniei gravis și antagonizează efectele agenților de blocare neuromusculară (BNM).

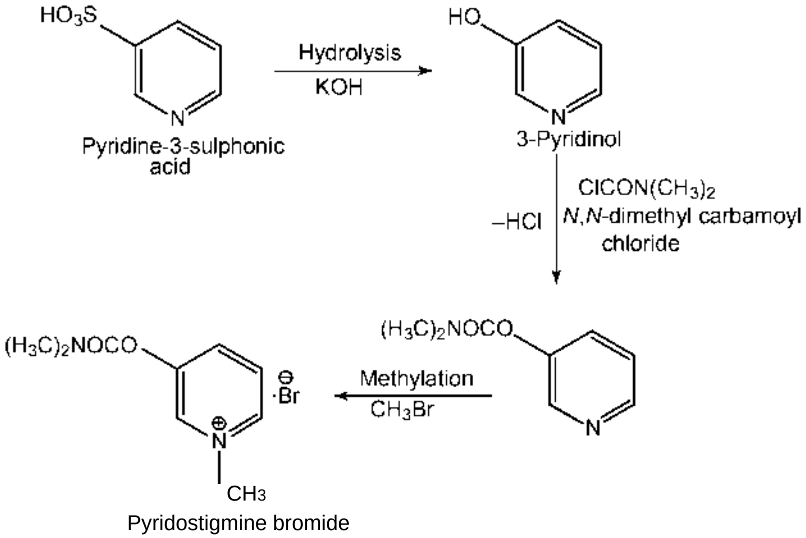
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Synthesis

Route I. From: 3-



Traseul II. Din: acid piridin-3-sulfonic

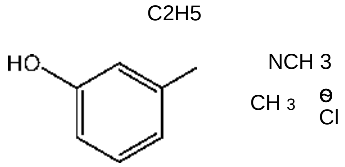


Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis, ferit de lumină. Substanța sterilă trebuie păstrată în recipiente ermetice, inviolabile și ferite de lumină.

Doza: Inițial, 60 mg la fiecare 4 până la 8 ore, dar 120 până la 300 mg de 6 ori/zi este doza uzuală.

Forme de dozare: piridostigmină comprimate BP

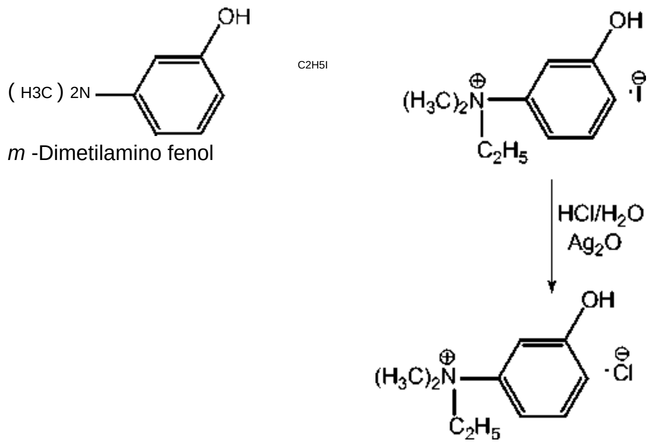
iv. Clorura de Edrofoniu (Tensilon)



Clorura de etil (*m* -hidroxifenil)dimetilamoniu

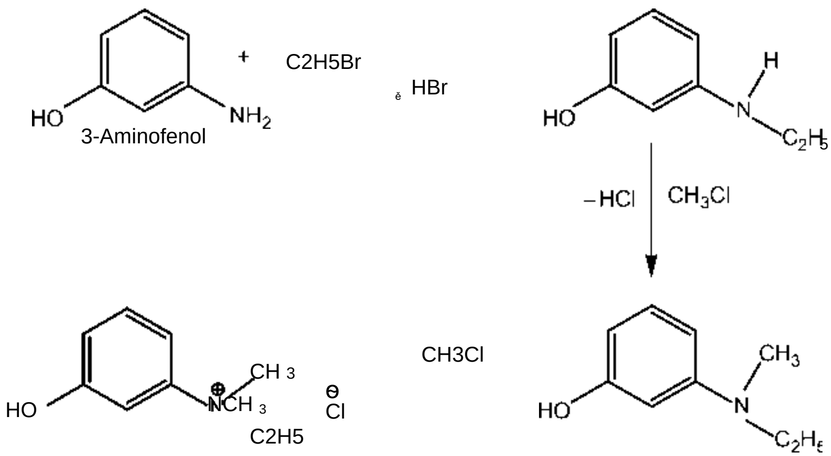
Sinteză

Calea I. Din: Meta dimetilamino fenol



Clorura de edrofoniu

Traseul II. Din: 3-Aminofenol



Clorura de edrofoniu

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, solubilă în apă și alcool, insolubilă în clorură de metilen. La administrarea parenterală, edrofoniul are un debut mai rapid și o durată de acțiune mai scurtă decât neostigmina, piridostigmina sau ambenoniul. Este utilizat ca medicament antiaritmic în tahicardia atrială paroximală. De asemenea, este utilizat în diagnosticul miasteniei gravis.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de volume egale de anhidridă acetică și acid acetic anhidru. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

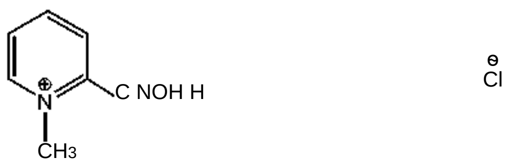
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Prin IV 2 până la 10 mg; de obicei, se injectează inițial 2 mg și dacă nu are loc nicio reacție adversă în decurs de 30 de secunde, restul de 8 mg pot fi injectați.

Forma de dozare: Edrofoniu injectabil BP

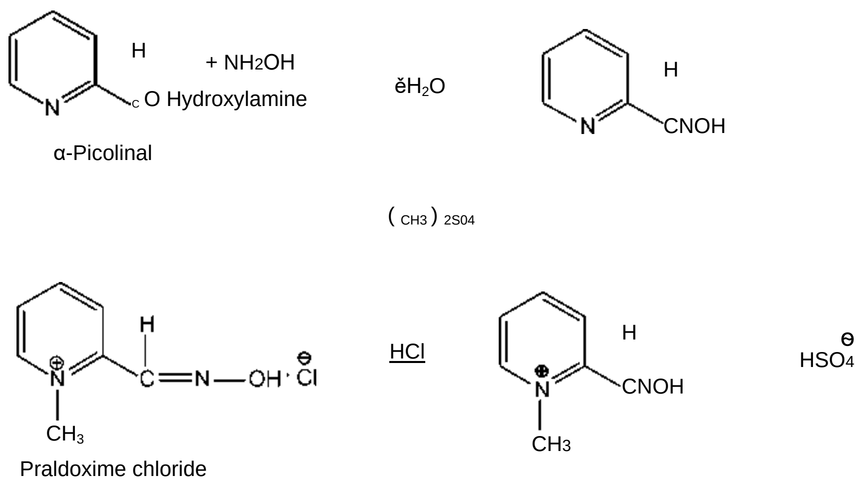
II (B) Blocante ireversibile

1. Clorura de pralidoxima



2-formil-1-metil piridiniu clorură oximă

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă până la

galben pal, inodoră, solubilă în apă. Folosit ca antidot pentru otrava parathion și pesticide aferente.

ii. Echothiophate

H3CO OC2H5
\® ll/ ɵ
H3CN (CH2) 2SPI
H3COC2H5

2-[(Dietoxifosfonil)tio] *N*, *N*, *N*-trimetiletan iodură de amoniu

Sinteză

H3C
N (CH2)2 OH Na
H3C
Dimethylamino ethanol

H3C
N (CH2)2 ONa
H3C

O OC2H5
Cl S P
OC2H5
ĕNaCl

H3CO
N (CH2) 2SP OC2H5
H3COC2H5

CH 3 I

H3CO / OC2H5
H3C- ^ N (CH2) 2SP ϴ
H3COC2H5 I
Echotiopat

Proprietăți și utilizări: Există ca solid higroscopic cristalin alb, cu miros ușor asemănător mercaptanului, solubil în apă, metanol sau alcool deshidratat, dar insolubil în solvenți organici. Este un medicament anti-AchE ireversibil cu acțiune prelungită, utilizat în tratamentul glaucomului.

Doză: local pentru adulți în tratamentul glaucomului, 1 picătură de soluție 0,03% până la 0,25%.

STRUCTURA ACTIVITATE RELATIE

- Acetilcolina poate exista într-un număr de conformații. Patru dintre aceste conformații sunt sinplanare, sinclinale, anticlinale și antiplanare.
- Izomerul cel mai activ este enantiomerul *trans (+)* și este identic cu conformația sinclinală a acetilcolinei.

- Receptorii muscarinici și acetilcolinesteraza prezintă stereoselectivitate, enantiomerul (S) al metacolinei este echipotent cu acetilcolina, în timp ce enantiomerul R (–) este de aproximativ 20 de ori mai puțin puternic.

O

\® H2 H 2

N CCO CR

Colina cuaternară amoniu grup (sau) pod de

(sau) etilenă oniu

Ester function (or) acyloxygroup

I. Modificarea grupului de amoniu cuaternar

- Gruparea de amoniu cuaternar este esențială pentru activitatea intrinsecă și contribuie la afinitatea moleculei pentru receptori, parțial prin energia de legare și parțial datorită acțiunii sale ca grup de detectare.
- Gruparea trimetil amoniu este fragmentul funcțional optim pentru activitate, deși sunt cunoscute unele excepții (de exemplu, pilocarpină, nicotină și oxotremorină) și prezintă activitate muscarinică maximă.
- Plasarea aminelor primare, secundare sau terțiare duce la scăderea activității.

II. Modificarea grupării aciloxi

- Gruparea ester a ACh contribuie la legarea compusului de receptorul muscarinic.
- Înlocuirea grupării metil cu grupări etil sau alchil mari produce compuși inactivi.
- Esterii acizilor aromatici sau cu greutate moleculară mai mare posedă activitate antagonistă colinergică.

III. Modificarea punții de etilenă

- Esterul metilic este hidrolizat rapid de colinesterază la colină și acid acetic. Pentru a reduce susceptibilitatea la hidroliză, au fost sintetizați esterii carbamat de colină (carbachol) și s-au dovedit a fi mai stabili decât esterii carboxilați.
- Plasarea substituției a în porțiunea de colină are ca rezultat o reducere atât a activității nicotinice, cât și a activității muscarinici, dar într-o măsură mai mare a activității muscarinici.
- Încorporarea substituției β duce la reducerea activității nicotinice într-o măsură mai mare.
- Înlocuirea grupului ester cu eter sau cetonă produce compuși stabili și puternici din punct de vedere chimic.

Capitolul 4

Blocante adrenergice

INTRODUCERE

Blocanții adrenergici sunt, de asemenea, numiți ca medicamente antiadrenergice sau simpatolitice. Agenții de blocare adrenergică previn răspunsul organelor efectoare la adrenalina și noradrenalina endogene și exogene. Aceste medicamente blochează acțiunile medicamentelor adrenergice la receptorii adrenergici alfa (α) sau beta (β).

Sunt utilizate multe tipuri de antagoniști adrenergici şi câteva dintre acestea sunt utile clinic în medicină, în special în tratamentul bolilor cardiovasculare. Medicamentele care scad cantitatea de norepinefrină eliberată ca o consecință a stimulării nervilor simpatici, precum și medicamentele care inhibă activitatea nervoasă simpatică prin suprimarea fluxului simpatic sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă în medicamente. Aproape toți acești agenți sunt antagoniști competitivi în interacțiunile lor cu receptorii adrenergici α sau β și o excepție este fenoxibenzamina, un antagonist ireversibil care se leagă covalent de receptorii adrenergici α . Acestea se datorează unor diferențe structurale importante între diferitele tipuri de receptori adrenergici. Medicamentele antagoniste selective β_1 sunt utilizate pentru a acționa asupra inimii și medicamentele antagoniste β_2 selective sunt utilizate pentru a acționa asupra sistemului respirator.

BAZELE FIZIOLOGICE ALE ANTAGONISTILOR RECEPTORILOR ADRENERGIC

α_1 vasoconstrictori reduce rezistența periferică și determină reducerea debitului cardiac duce la scăderea tensiunii arteriale. Blocanții α elimină acțiunea presară a adrenalinei, care apoi produce scăderea tensiunii arteriale din cauza vasodilatației mediate de β2 numită inversarea vasomotorie *a lui Dale* . Acţiunea presoare a

agoniştilor α selectivi este suprimată. Tahicardia reflexă apare datorită receptorilor presinaptici α_2 . Obturația nazală și mioza rezultă din cauza blocării receptorilor α2 . Aplicarea terapeutică a medicamentelor care intră sub incidența antagoniștilor adrenergici sunt orientate către receptor, în special beta-blocantele sunt utilizate ca antihipertensive , antagoniștii α adrenergici sunt utilizați pentru controlul rezistenței vasculare periferice.

Mecanismul de acțiune al blocantelor α -adrenergice

α -adrenergic în relevanță clinică include contracția mediată de receptorul α1 a mușchiului neted arterial și venos . Receptorii α2 adrenergici sunt implicați în suprimarea debitului simpatic, creșterea tonusului vagal, facilitarea agregării trombocitelor, inhibarea eliberării norepinefrinei și acetilcolinei din terminațiile nervoase. Blocarea receptorilor α_1 inhibă vasoconstricția indusă de catecolaminele endogene. Vasodilatația poate apărea atât în vasele de rezistență arteriolară, cât și în vene. Receptorul α2 reglează atât neuronii simpatici centrali, cât și cei periferici. Accelerarea receptorilor presinaptici α_2 inhibă eliberarea de norepinefrină. În unele paturi vasculare, aceste medicamente favorizează vasodilatația prin eliberarea de oxid nitric (factor de relaxare endotelial). Fenoxibenzamina inhibă captarea catecolaminei de la terminalele nervoase. Fentolamina și tolazolina sunt antagoniști α adrenergici competitivi și blochează receptorul pentru 5-HT și provoacă eliberarea histaminei din mastocite, care este un vasodilatator puternic.

Mecanismul de acțiune al blocanților receptorilor β -adrenergici

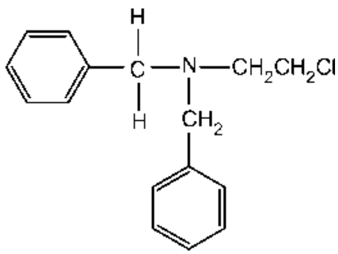
β adrenergici încetinesc frecvența cardiacă și scad contractilitatea miocardică, aceştia prelungesc conducerea sistolice și perturbă fibrele ventriculare. Dimensiunile ventriculului sunt reduse, consumul de oxigen este redus și, prin urmare, scade ritmul cardiac și presiunea aortică. În vasele de sânge , aceste medicamente reduc eliberarea de noradrenalina de la terminalele simpatice și scad renina din rinichi din cauza blocării receptorilor β .

CLASIFICARE

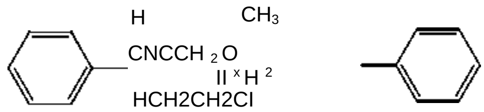
1. Agenți de blocare a receptorilor alfa

a. Beta halo alchil amine

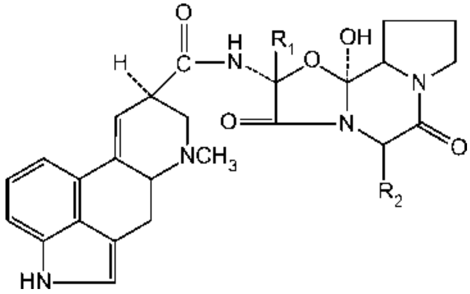
i. Dibenamină



ii. Fenoxi benzamină



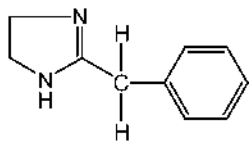
b. Alcaloizi naturali și dehidrogenați din ergot



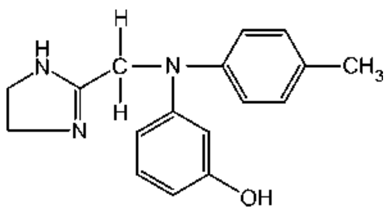
S.Nr	Numele	R 1	R 2
1.	Ergotamina	$–CH_3$	$–CH_2C_6H_5$
2.	Ergocristină	$–CH(CH_3)_2$	–CH2C6H5
3.	Ergocriptină	$–CH(CH_3)_2$	$–CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$
4.	Ergocornina	$–CH(CH_3)_2$ –CH	$(CH_3)_2$

c. Derivați de imidazol

i. Tolazolina

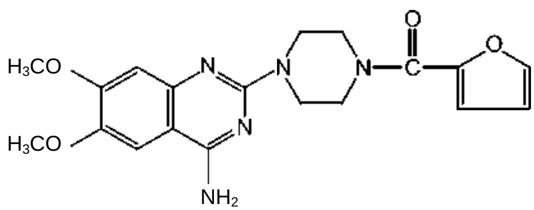


ii. Fentolamină

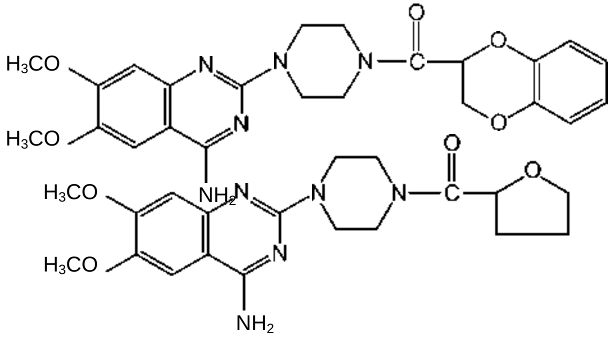


d. Quinazoline

i. Prazosin



ii. terazosin
iii. Doxazosin



e. Diverse

Indoramină

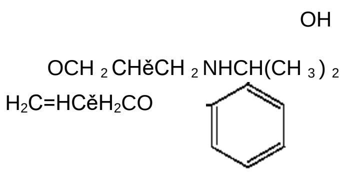
Yohimbină

Clorpromazina

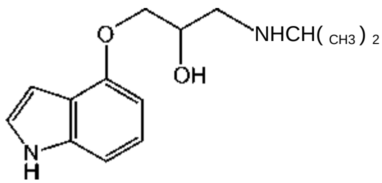
11. Agenți de blocare a receptorilor beta

o. β -blocante cu activitate de stabilizare a membranei și proprietate simpatomimetică intrinsecă

i. Oxprenalol

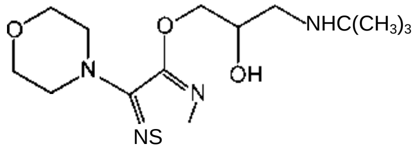


ii. Pindalol

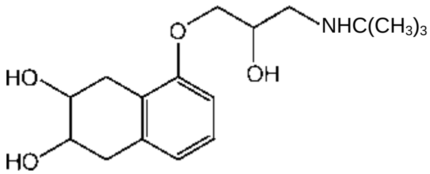


b. Beta -blocante specifice

i. Timolol

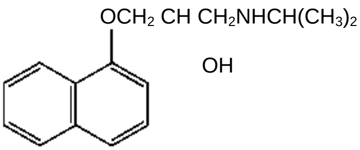


ii. Nodalol



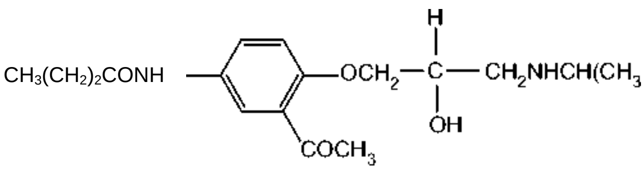
c. β -blocante cu activitate de stabilizare membranară

i. Propranolol

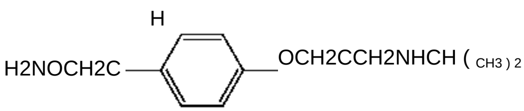


d. β -blocante cu acțiune cardio selectivă

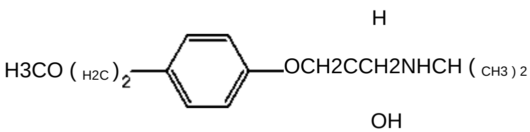
i. Acebutolol



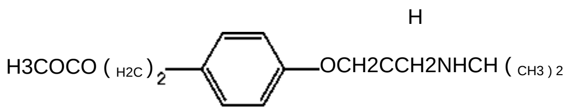
ii. Atenolol



iii. Metaprolol

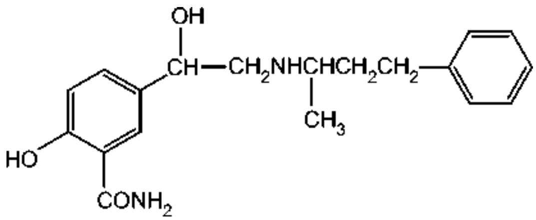


iv.
Esmolol

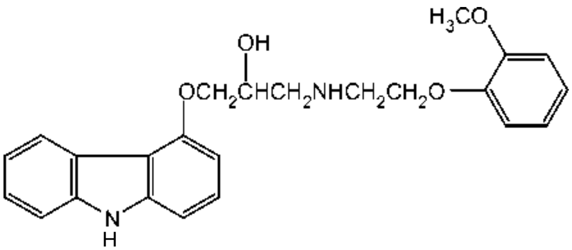


e. β -blocante cu proprietate α -blocante

i. Labetolol



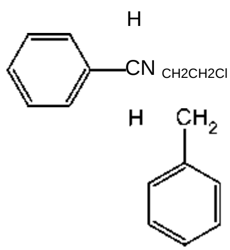
ii. Carvediol



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

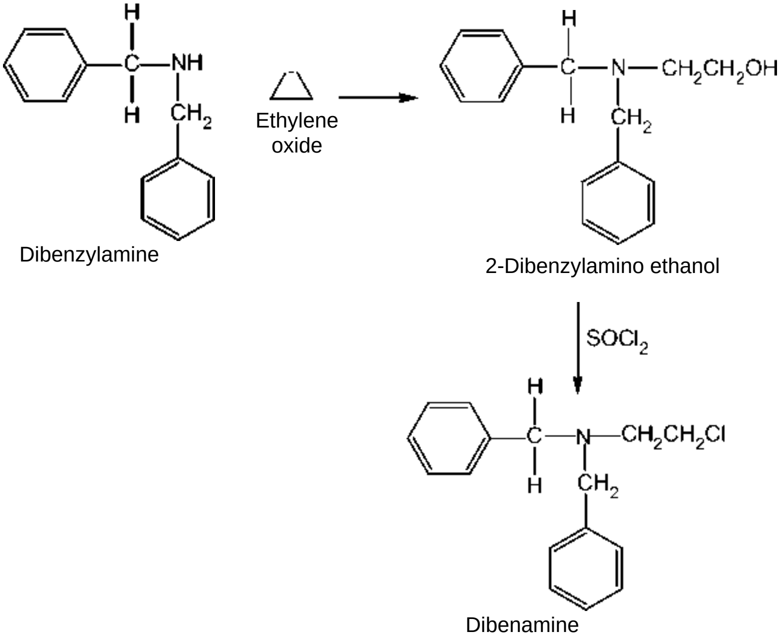
I. Agenţi de blocare a receptorilor alfa

i. Dibenamină



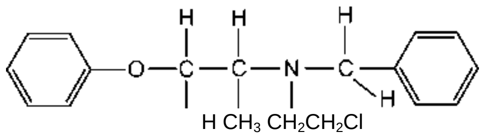
N- (2-clor etil) -*N* -dibenzilamină

Sinteză



Utilizări: Folosit ca agent antihipertensiv.

ii. Fenoxibenzamină (dibenzilină)



N -benzil- *N*- (2-cloretil)-1-fenoxipropan-2-amină

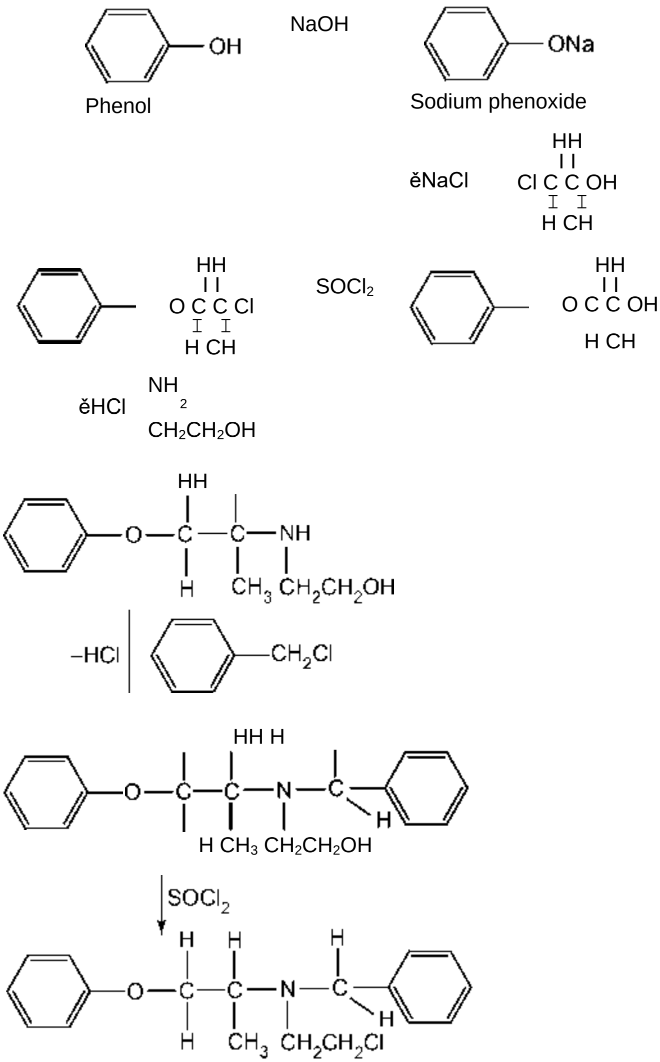
Proprietăți și utilizări: Compus cristalin, incolor, solubil în alcool, apă și cloroform. Antagonist ireversibil cu acțiuni neselective, o utilizare majoră a fenoxibezaminei este în tratamentul feocromocitomului (tumori ale medulei suprarenale). Este utilizat pentru tratarea bolilor vasculare periferice, cum ar fi sindromul Raynaud. De asemenea, a fost folosit în caz de șoc și degerături pentru a îmbunătăți fluxul de sânge către țesuturile periferice. Folosit în tratamentul șocului și în tratamentul edemului pulmonar.

Test: Se testează prin titrare neapoasă: soluția probei este titrată cu acid percloric 0,1 M folosind ca indicator oracet blue B.

Doză: Doza uzuală inițial de 10 mg/zi, crescută treptat până la 60 mg/zi în prize divizate.

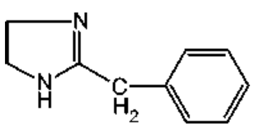
Forme de dozare: Phenoxybenzamine capsule BP

Synthesis



Phenoxy benzamine

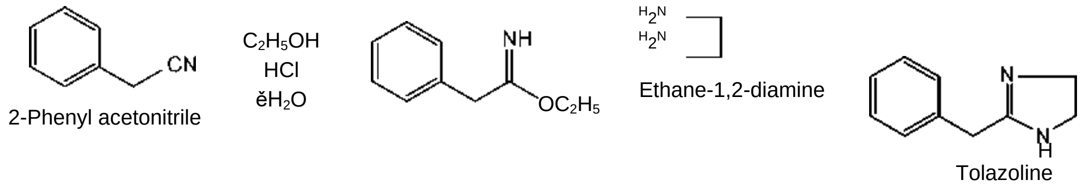
iii. Tolazoline (Synonym: Priscoline)



Monoclorhidrat de 2-benzil-2-imidazolină

Sinteză

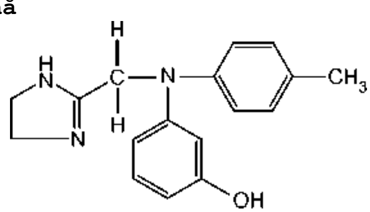
Calea I. Din: Fenil acetonitril



Proprietăți și utilizări: Este un compus cristalin alb, amar, cu un miros ușor aromat, solubil în apă, alcool și cloroform, dar puțin solubil în eter. Este un derivat de imidazolidină. Este un antagonist alfa adrenergic competitiv și posedă afinitate similară pentru receptorii α1 și α2 . Este un vasodilatator si are efect simpatomimetic de stimulare a inimii si provoaca midriaza. Este de oarecare folos în tratamentul bolii Raynaud, accidentelor vasculare cerebrale. A fost utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare persistente a nou-născutului.

Doza: IM, IV, SC, pentru adulți: 25 mg lent, apoi crescută până la 50 până la 75 mg de două ori pe zi la 2 sau 3 ori pe săptămână.

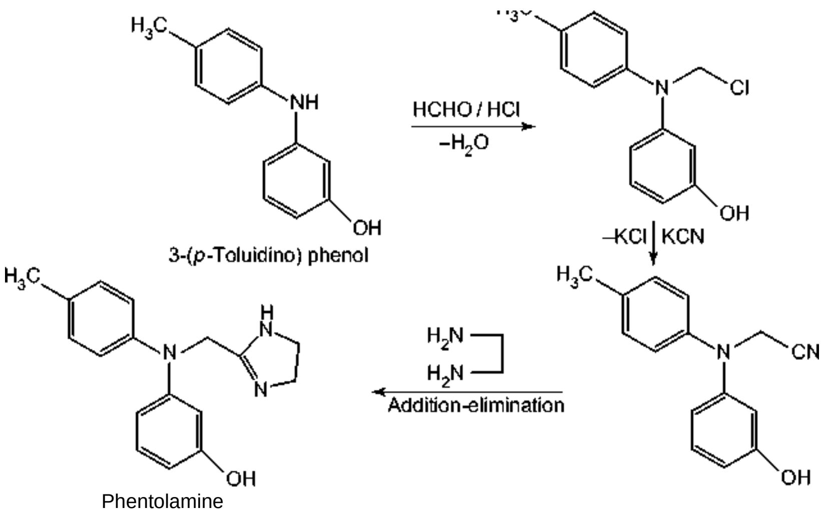
iv. mesilat de fentolamină



3[(4,5-dihidro-1-imidazol-2il)metil](4-metil-fenil)amino fenol

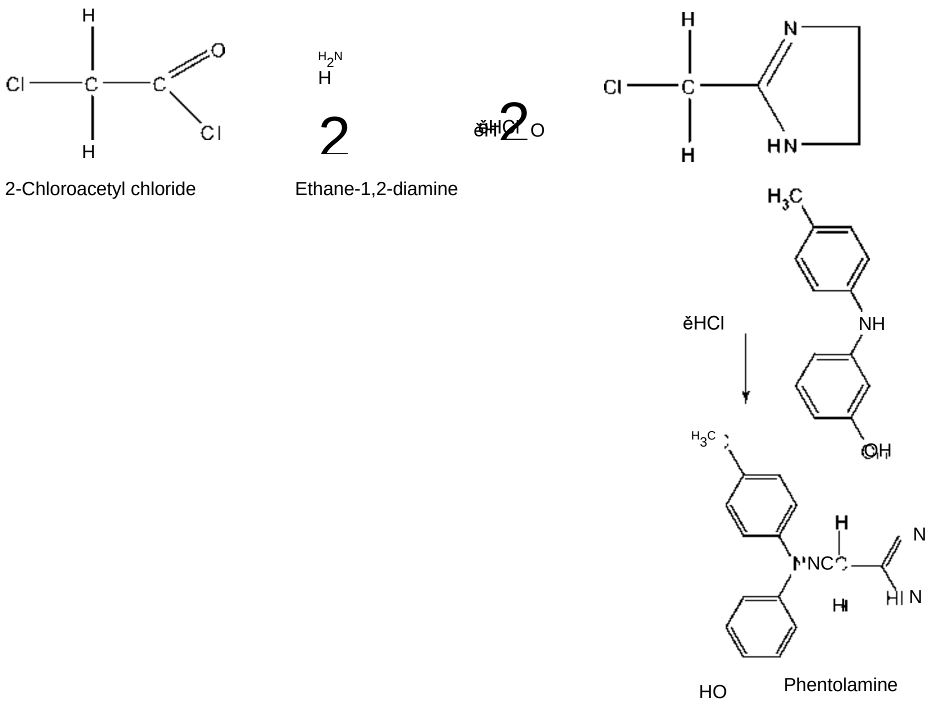
Sinteză

Traseul I: Din 3-(*p* -Toluidino) fenol



Calea II: Din clorură de 2-cloracetil

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, inodoră, amară, solubilă în apă și alcool. Fentolamina este un antagonist neselectiv al receptorilor α -adrenergici cu debut imediat și durată scurtă de acțiune. Pe lângă activitatea de blocare α , are activitate muscarnică slabă în tractul gastrointestinal și activitate



histaminergică slabă până la ușoară în stomac. Este un blocant alfa -adrenergic utilizat în insuficiența cardiacă urgentă.

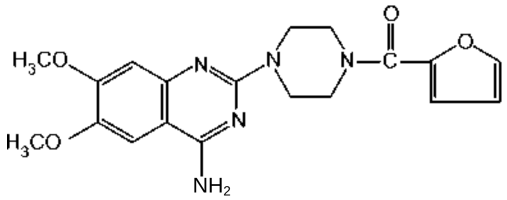
Analiză: Se dizolvă proba în 2-propanol și se titrează sub curent de azot cu hidroxid de tetrabutilammoniu 0,1 M în 2-propanol. Determinați potențiometric punctul final, folosind un electrod de sticlă ca electrod indicator și un electrod de calomel care conține o soluție saturată de clorură de tetrametilamoniu în 2-propanol ca electrod de comparație.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: mesilat de fentolamină injectabil IP, injectare de fentolamină BP

v. Prazosin (Minipress, Prazopress)

1-(4-Amino-6-7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-
4-(-2-furanyl carbonyl)-piperazine


H3CO
H3CO
N
N
NH2
N
N
O
C
O

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă și alcool. Un antagonist α selectiv , prazosin, reduce rezistența vasculară periferică și scade tensiunea arterială atât la pacienții în decubit dorsal, cât și la pacienții erecți. Pot apărea amețeli, dureri de cap și palpitații. Folosit pentru tratarea hipertensiunii arteriale de orice grad. A fost folosit pentru a reduce suprasolicitarea cardiacă.

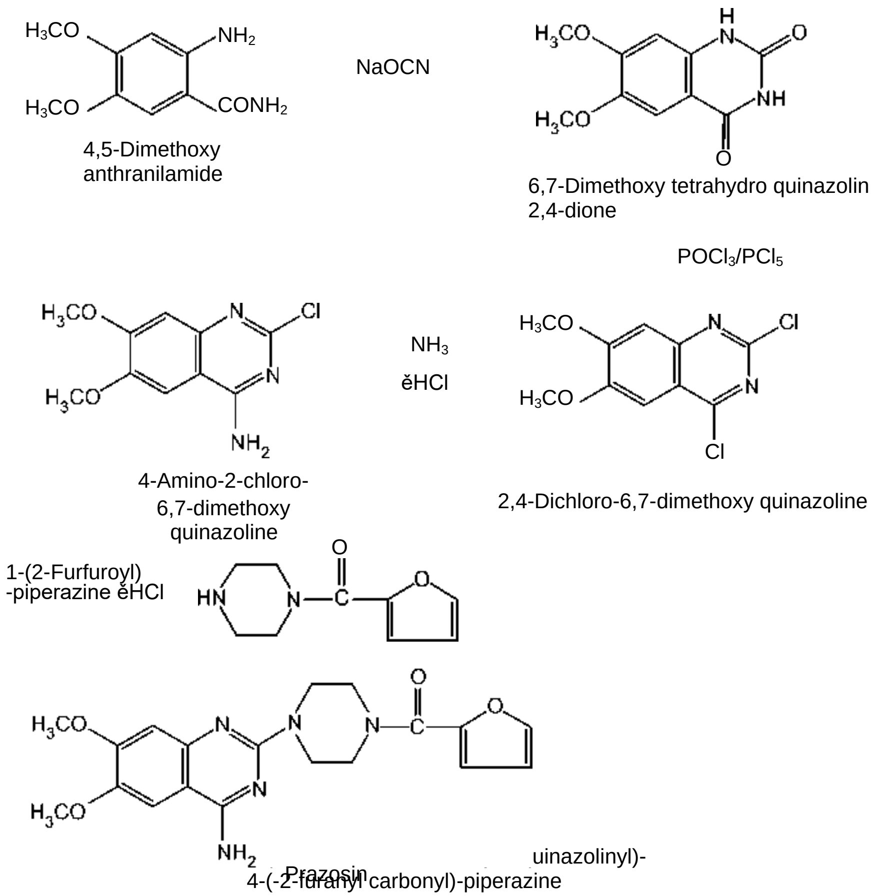
Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică și se adaugă acid formic anhidru. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

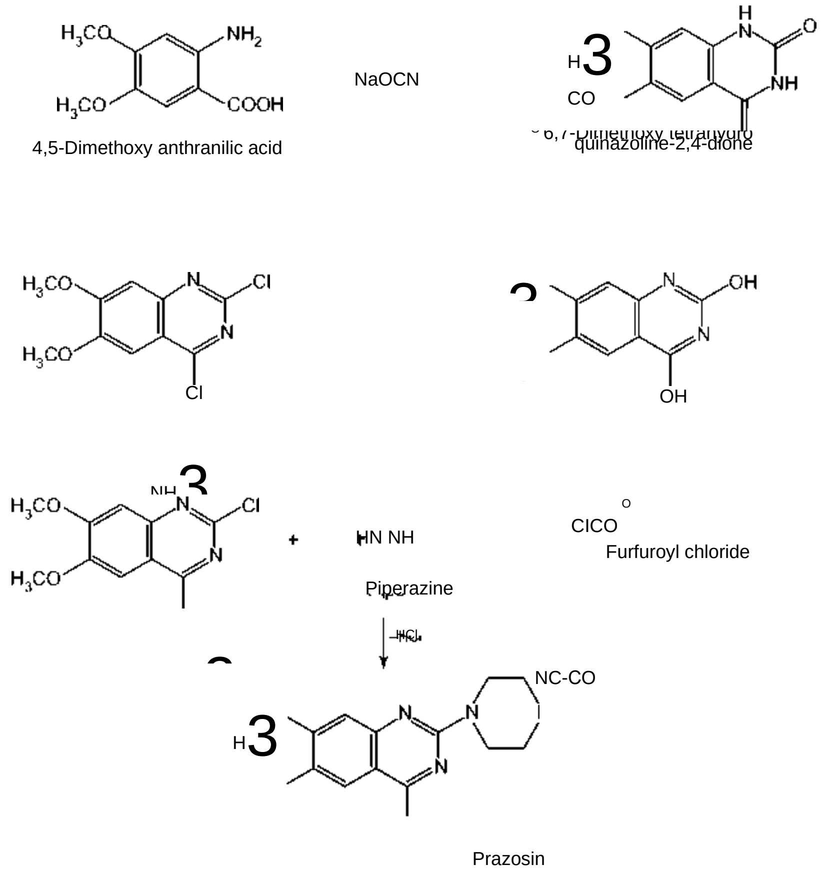
Doză: Pentru hipertensiune arterială: doza pentru adulți sub formă de clorhidrat: Inițial, 500 µg de două ori până la trei ori/zi timp de 3-7 zile, crescută la 1 mg de două ori până la trei ori în următoarele 3-7 zile dacă este tolerată și apoi crescută treptat după răspunsul pacientului. Doza maximă este de 20 mg/zi.

Sinteză

Calea I. De la: 4, 5-Dimetoxi antranilamidă



Route II. From: 4,5-Dimethoxy anthranilic acid

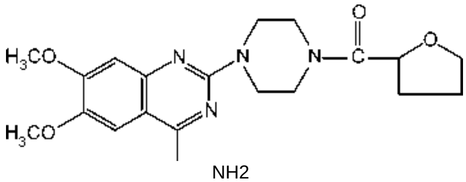


Pentru insuficiență cardiacă: Doza pentru adulți sub formă de clorhidrat este inițial de 500 µg de două până la trei ori pe zi, crescută treptat în funcție de răspuns, doza de întreținere este de 4-20 mg pe zi.

Pentru sindromul Raynaud: Hiperplazie benignă de prostată (HBP): Doza pentru adulți este inițial de 500 µg de două ori/zi, crescută la o doză de întreținere <2 mg de două ori/zi.

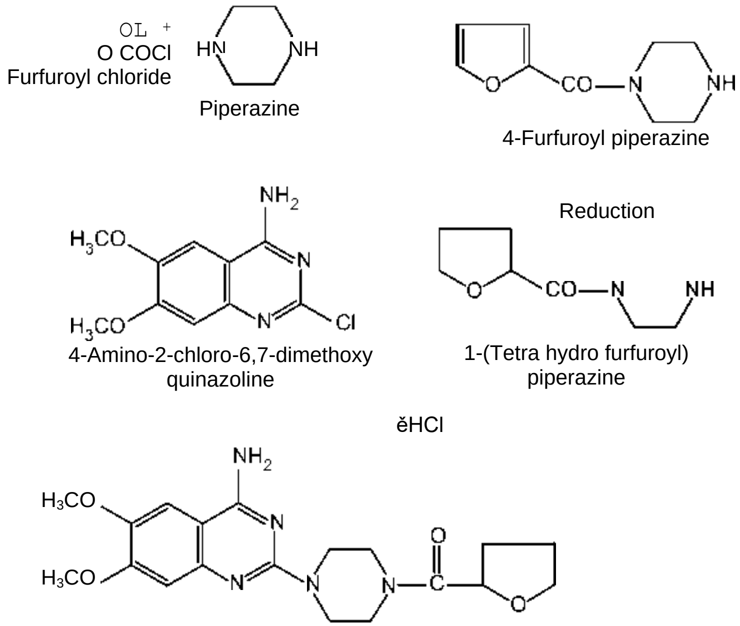
Forme de dozare: Prazosin tablete IP, BP

vi. Terazosin (Olyster, Teralfa, Terapress)



2{[4-(tetrahidro-2-furanil)-carbonil]-1-piperazinil}-6,7-dimetoxi-4-chinolinamină

Synthesis



terazosin

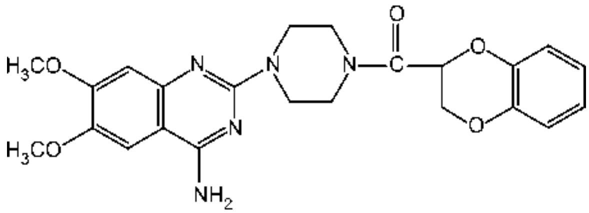
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau ușor galbenă, insolubilă în acetonă, puțin solubilă în apă, ușor solubilă în metanol și etanol. Acest blocant al receptorilor α1 ‑ adrenergici are un timp de înjumătățire mai mare (12 ore) și o durată de acțiune mai lungă (24 ore) decât prazosinul, dar este, în rest, similar cu prazosinul. Deoarece medicamentele α1 ‑ selective au o acțiune redusă asupra receptorilor presinaptici, ele nu cresc concentrațiile de norepinefrină și este mai puțin probabil să apară activitatea simpatică reflexă (tahicardie).

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de metanol de acid clorhidric 0,01 M. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

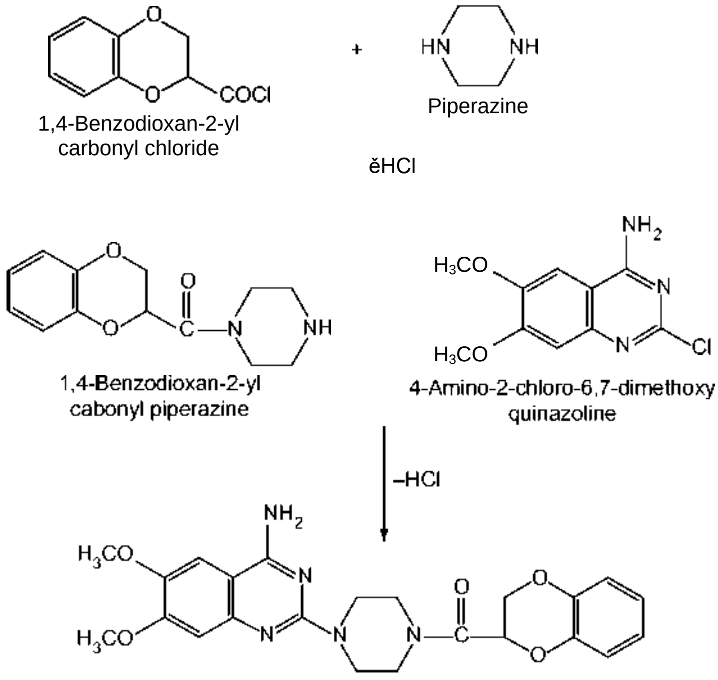
Doza: Pentru hipertensiune arterială: Doza inițială pentru adulți este de 1 mg la culcare, crescută treptat de două până la trei ori pe zi, în funcție de răspunsul pacientului. Doza de întreținere este de 2-10 mg o dată pe zi. Efect maxim observat cu 20 mg/zi în 1 sau 2 prize divizate.

vii. Doxazosin (Alfazosin, Doxacard, Duracard)



1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-chinozolinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)carbonil piperazină

Sinteză



Doxazosin

Proprietăți și utilizări: Este un analog solubil în apă al prazosinului și terazosinului. Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă. Prezinta polimorfism si unele forme pot fi higroscopice. Puțin solubil în apă, metanol, insolubil în acetonă, dar solubil într-un amestec de apă și tetrahidrofuran. Este un nou antagonist selectiv al receptorilor $\alpha 1$ - adrenergici similar prazosinului. Doxazosin, posibil, poate preveni afluxul de calciu extracelular și poate provoca relaxarea mușchiului neted vascular. Durerile de cap și amețelile sunt cele mai frecvente două efecte adverse.

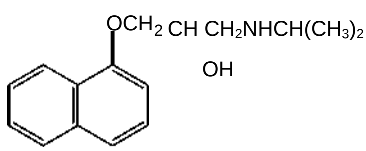
Analiza: Se testează prin tehnica cromatografiei lichide.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Pentru hipertensiune arterială: Pentru adulți sub formă de mesilat, doza inițială este de 1 mg la culcare, crește după 1-2 săptămâni, în funcție de răspuns. Doza de întreținere este de 4 mg o dată pe zi, doza maximă este de 16 mg/zi.

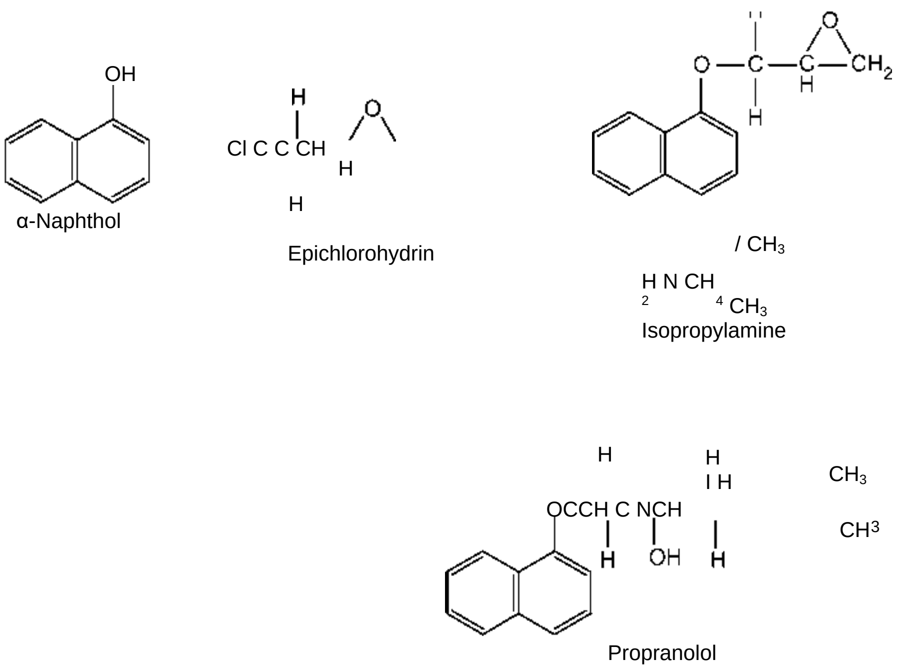
II. Agenți de blocare a receptorilor beta

i. Propranolol (Sinonim: Inderal, Ipran, Manopralol, Beetacap)



1-(izopropil amino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol

Synthesis



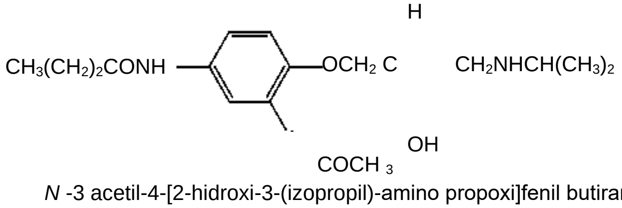
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, solubilă în apă și în etanol. În prezent, este aprobat pentru aritmia cardiacă asociată cu hipertensiune arterială, angina pectorală, din cauza aterosclerozei coronariene și profilaxia migrenei. Este un antagonist β - adrenergic neselectiv și are afinitate egală pentru receptorii β1 și β2 .

Test: Se dizolvă proba în etanol și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doza: Doza orală pentru adulți pentru aritmii este de 10 până la 30 mg de 3 până la 4 ori pe zi.

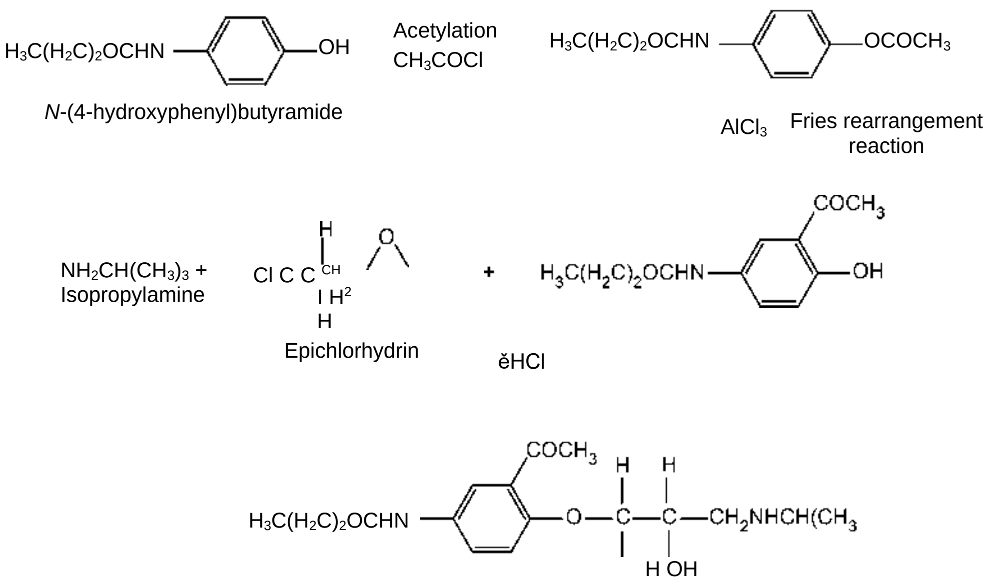
Forme de dozare: capsule de propranolol cu eliberare prelungită BP, Propranolol injectabil BP, Propranolol tabletă permite BP

ii. Acebutalol (sectral)



N -3 acetil-4-[2-hidroxi-3-(izopropil)-amino propoxi]fenil butiramidă

Synthesis


H3C(H2C)2OCHN
OH
N-(4-hydroxyphenyl)butyramide
Acetylation
CH3COCl
H3C(H2C)2OCHN
OCOCH3
AlCl3
Fries rearrangement
reaction
COCH3
OH
NH2CH(CH3)3 +
Isopropylamine
Epichlorhydrin
ěHCl
H3C(H2C)2OCHN
COCH3
CH2NHCH(CH3
H OH

Acebutolol

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în acetonă și clorură de metilen, dar liber solubilă în apă și etanol. Este unul dintre puținii beta -blocante cu ISA ușor și nu provoacă bradicardie așa cum o face propranololul. Acebutalolul și betaxololul au activitate de stabilizare a membranei, dar activitatea este mult mai slabă decât cea observată la propranolol.

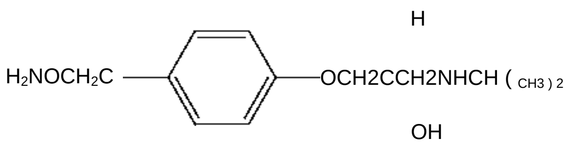
Test: Se dizolvă proba în etanol și se adaugă acid clorhidric 0,1 M. Efectuați titrarea potențiometrică prin titrare cu hidroxid de sodiu 0,1 M.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic, ferit de lumină.

Doză: O doză de 400 mg/zi administrată o dată pe zi.

Forme de dozare: Acebutalol HCl tablete IP, Acebutolol capsule BP, Acebutolol tablete BP

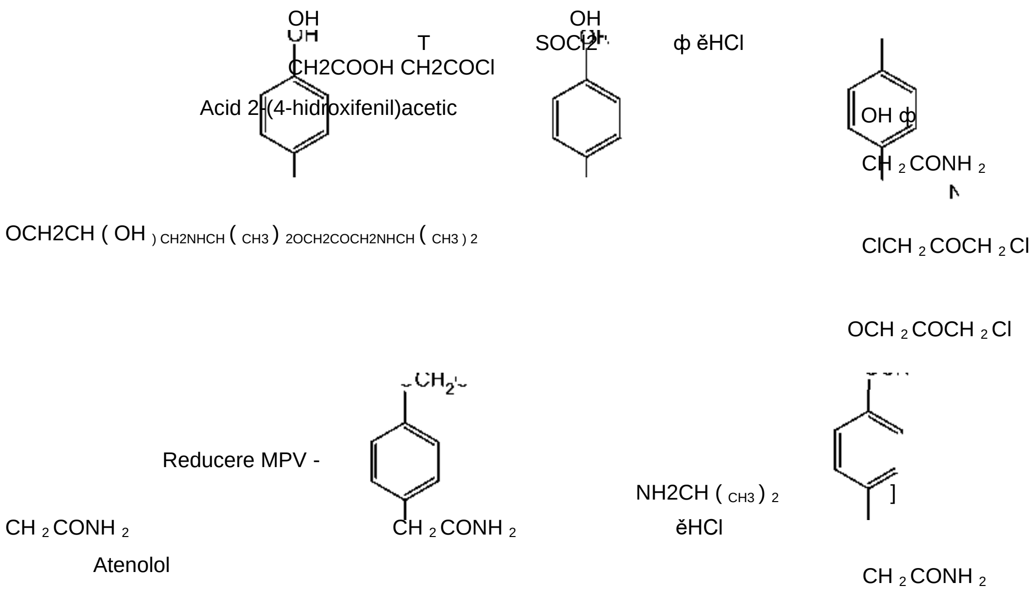
iii. Atenolol (Atenex, Aten, Betacard)



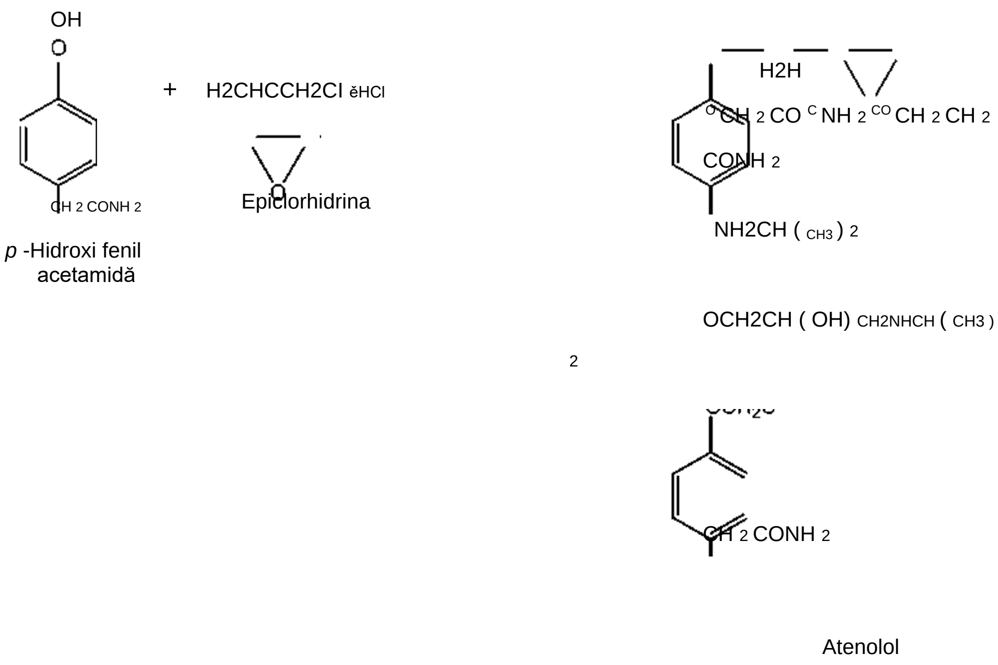
4-{2-hidroxi-3-[(1-izopropil) amino]propoxi}benzenacetamidă

Sinteză

Calea I. Din: acid 2-(4-hidroxifenil) acetic



Traseul II. Din: *p*-Hidroxi fenil acetamidă



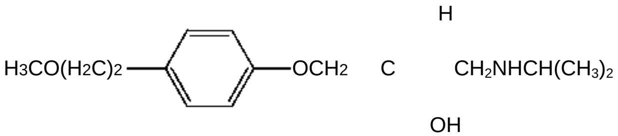
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, puțin solubilă în apă, dar solubilă în etanol. Este un medicament β1 selectiv cu solubilitate scăzută în lipide . Utilizat în principal în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: Doza uzuală este de 50 mg/zi o dată pe zi.

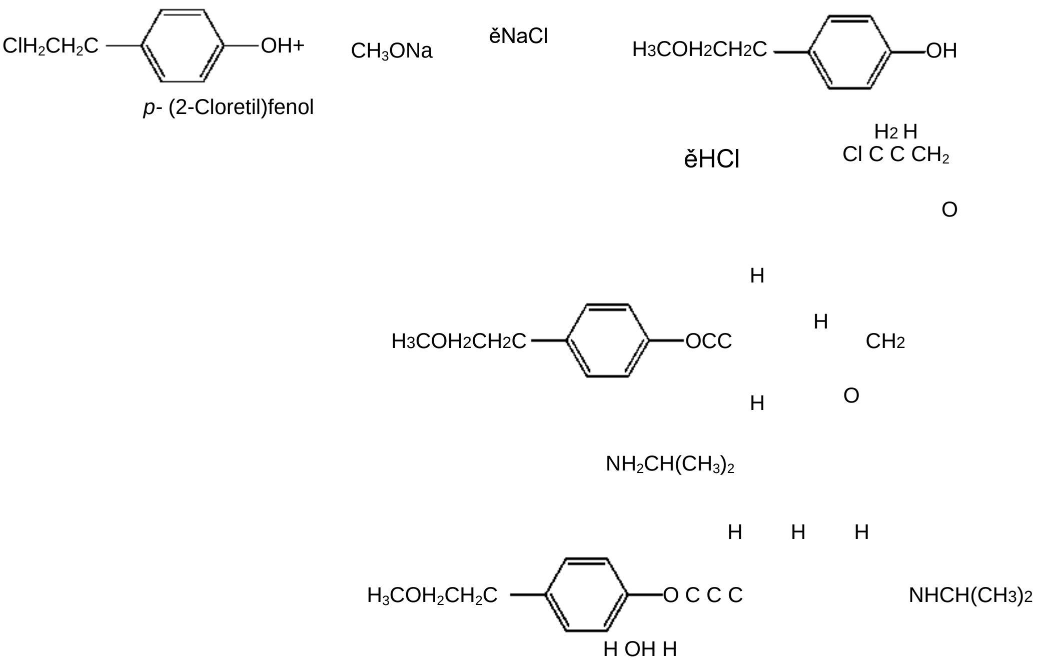
Forme de dozare: Atenolol comprimate IP,BP, Atenolol injectabil BP, Atenolol soluție orală BP, Co-tenidonă comprimate BP

iv. Metoprolol (Betaloc, Lopresor, Metolar)



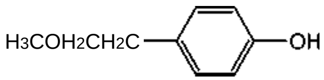
1-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-3-(izopropilamino]-2-propanol

Sinteză
Calea I. Din: *p*-(2-Cloretil)fenol

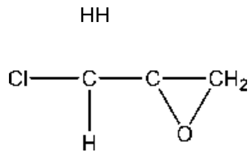


Metoprolol

Calea II: Din *p*- (2-metoxietil)fenol

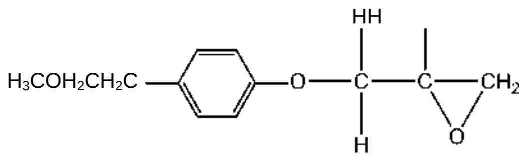


p-(2-Methoxy ethyl)phenol

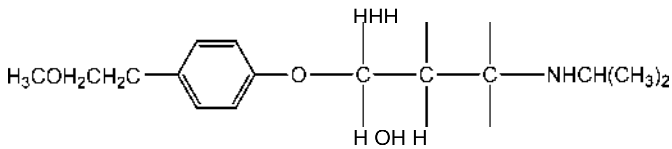


Epichlorhydrin

ěHCl



$NH_2CH(CH_3)_2$



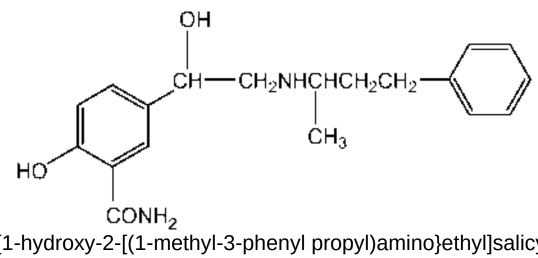
Metoprolol

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, inodoră, cu gust amar, solubilă în apă, alcool și cloroform, dar insolubilă în acetonă și eter. Este un antagonist selectiv β1 utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale .

Doză: Doza orală inițială uzuală este de 100 mg, administrată de preferință o dată pe zi.

v. β - Blocante cu α - proprietate de blocare

i. Labetolol (Labesol, Normadate)



5-{1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenyl propyl)amino}ethyl]salicylamide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, puțin solubilă în apă și alcool, dar insolubilă în clorură de metilen. Labetololul este un derivat de fenil etanol amină care este un inhibitor competitiv la

atât receptorii adrenergici β_1 cât și β_2 cât și la receptorul α_1 -adrenergic. Este un antagonist β mai puternic decât un antagonist α , deoarece are doi atomi de carbon asimetrici (1 și 1'), există ca un amestec de patru izomeri. Este amestecul care este utilizat clinic în tratarea hipertensiunii arteriale. Diferiții izomeri, totuși, au activități antagoniste α și β diferite .

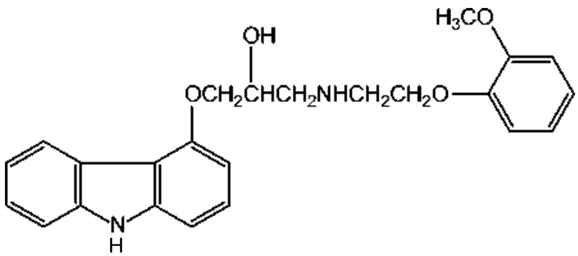
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid formic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Doza: Doza inițială uzuală este de 100 sau 200 mg de două ori/zi cu alimente.

Forme de dozare: Labetalol injectabil BP, Labetalol comprimate BP

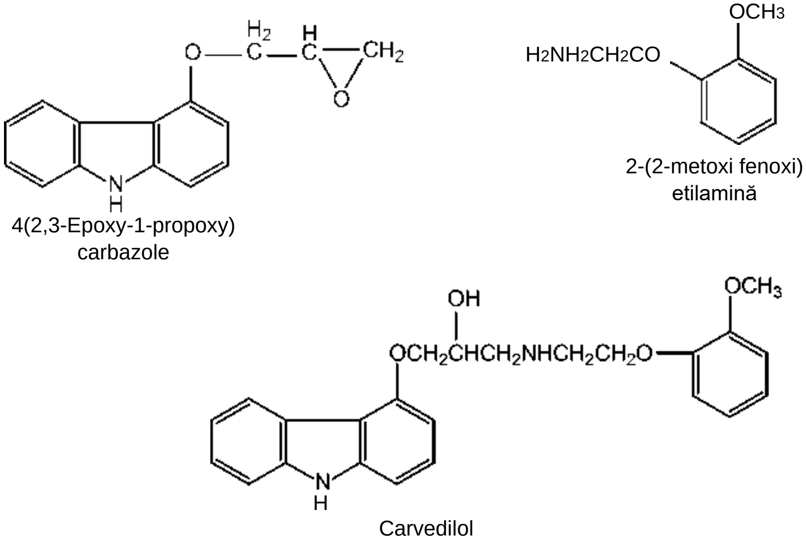
ii. Carvedilol (Cardivas, Carvedil, Carvipress)

Acționează atât asupra receptorilor adrenergici β cât și α. Doar izomerul δ este β -blocant, iar ambii enantiomeri au activitate de α -blocare.



1-(Carbazol-4-iloxi)-3-[2-(2-metoxil fenoxi)etil amino]-2-propanol

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, insolubilă în apă și acizi diluați, dar solubilă în alcool. Prezintă polimorfism. Folosit în tratarea hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace congestive.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: Pentru hipertensiune arterială: Adult: Inițial, 12,5 mg o dată pe zi crescută la 25 mg o dată pe zi după 2 zile. Alternativ, doza inițială de 6,25 mg de două ori pe zi a crescut la 12,5 mg de două ori pe zi după 1-2 săptămâni, crescută în continuare, dacă este necesar, la 50 mg o dată pe zi sau în doze divizate. Pentru vârstnici: 12,5 mg o dată pe zi.

Pentru angina pectorală: Adult: Inițial, 12,5 mg de două ori/zi au crescut la 25 mg de două ori/zi după 2 zile.

Pentru insuficiență cardiacă: Adult: Inițial, 3,125 mg de două ori/zi, dublat la 6,25 mg de două ori/zi după 2 săptămâni, dacă este tolerat.

Pentru disfuncția ventriculară stângă: După infarct miocardic: Adult: Inițial: 6,25 mg de două ori/zi, dacă este tolerat , după 3-10 zile, se crește la 12,5 mg de două ori/zi și apoi la o doză țintă de 25 mg de două ori/zi.

RELATIA STRUCTURA-ACTIVITATE

Propranololul a devenit unul dintre medicamentele cele mai bine studiate și utilizate pe scară largă în armamentul terapeutic ; este standardul cu care sunt comparați toți ceilalți antagoniști β.

OCH2CHCH2NHCH ($_{CH3}$) 2

OH

Propranolol

- Inelul aromatic și substituentul său este determinantul principal al activității antagoniste β1 . Gruparea arii afectează, de asemenea, absorbția, excreția și metabolismul beta- blocantelor.
- β- blocantele sunt similare structural cu β- agoniştii. Inelul catecol poate fi înlocuit cu o varietate de sisteme de inel fără pierderea activității antagoniste.
- Înlocuirea grupării catecol hidroxil cu sistemul inelar de clor fenil păstrează activitatea de blocare β . Exemplu: pronetalol, dicloroizoproterenol.
- *N* , *N* -disubstituția scade activitatea de blocare β , iar activitatea este

menţinută atunci când grupările fenil etil, hidroxi fenil etil sau metoxi fenil etil sunt adăugate la amină ca parte a moleculei.

- Cele două lanțuri de carbon sunt esențiale pentru activitate.
- Introducerea grupării -OCH2 în molecula dintre inelul aromatic și lanțul lateral de etilamină furnizează agenți de blocare p , de exemplu propranolol.
- Ca şi în cazul simpatomimeticelor, grupările alifatice voluminoase, cum ar fi grupările terţ-butil şi izopropil, se găsesc în mod normal pe funcţia amino a antagoniştilor receptorului p ariloxipropanolamină . Trebuie să fie o amină secundară pentru o activitate optimă.
- Ca și în cazul agenților simpatomimetici, configurația carbonului purtător de hidroxil al catenei laterale a loxipropanolaminei joacă un rol critic în interacțiunea medicamentelor antagoniste β cu receptorul β . Carbonul trebuie să aibă configurația (S) pentru afinitate optimă pentru receptorul β . Enantiomerul cu configurația (R) este de obicei de 100 de ori mai puțin puternic.

Capitolul 5

Medicamente anticolinergice

INTRODUCERE

Parasimpatoliticele sau agenții de blocare colinergică includ atropina și alcaloizii înrudiți obținuți din plante, cum ar fi *Atropa belladona, A. accuminata, Hyosyamus niger, Scoplola carniolica* , *Datura strammonium* și înlocuitori sintetici sau semisintetici de atropină. Aceste medicamente în doze terapeutice blochează predominant acțiunile muscarinice ale acetilcolinei, dar acțiunile neuromusculare ganglionare și scheletice ale acetilcolinei nu sunt afectate.

Medicamentele de blocare a receptorilor colinergici sau antagoniștii sunt împărțiți în subgrupe muscarinici și nicotinici pe baza afinităților specifice ale receptorilor. Medicamentele antinicotnice constau din blocante ganglionare și blocante ale joncțiunii neuromusculare. Medicamentele care blochează ganglionii au o utilizare clinică mică. Antagoniştii muscarinici sunt adesea numiţi ca parasimpatolitici. Există compuși naturali cu efecte antimuscarinice care au fost cunoscuți și utilizați în medicamente și cosmetice, precum și în otrăvuri. Atropina este un prototip al acestor medicamente. Sunt cunoscuți mulți alcaloizi similari din plante și au fost preparați sute de compuși sintetici antimuscarinici.

Antagoniștii receptorilor muscarinici previn efectele acetilcolinei prin blocarea legării acesteia de receptorii colinergici muscarinici la locurile neuroefectoare ale mușchilor netezi, mușchilor cardiaci și celulelor glandelor; în ganglionii periferici; și în sistemul nervos central. În general, antagoniştii receptorilor M au un efect redus asupra situsurilor receptorilor N. Cu toate acestea, analogii de amoniu cuaternar ai atropinei și medicamentelor înrudite, în general, prezintă un grad mai mare de activitate de blocare nicotinică și, în consecință, sunt mai susceptibili de a interfera cu ganglionii la transmiterea neuromusculară. În sistemul nervos central (SNC), atât receptorii muscarinici, cât și cei nicotinici sunt distribuiți la nivel spinal, subcortical și cortical în creier. La o doză mare sau o doză toxică, acțiunile în SNC ale atropinei și ale medicamentelor înrudite produc, în general, stimulare urmată de depresie.

Joncţiunile neuroefectoare parasimpatice din diferitele organe nu sunt la fel de sensibile chiar și la antagoniştii neselectivi ai receptorilor muscarinici. O doză mică de atropină deprimă secreţia salivară și bronșică și transpiraţia. La doze mari, pupila se dilată, acomodarea lentilelor la vederea de aproape este inhibată. Ritmul cardiac este crescut din cauza blocului vagal. Acţiunile multor din punct de vedere clinic

antagoniştii receptorilor muscarinici disponibili diferă doar cantitativ de cei ai atropinei considerate ca prototip. Clasele de medicamente disponibile în prezent includ următoarele:

1. Alcaloid-atropină și scopolamină care apar în mod natural (atropină dintr-o plantă *A. belladona*) .
2. Derivaţi semisintetici, cum ar fi Homatropina, Metonitrat de Atropină, Bromură de Ipratropiu și Bromură de Tiotropiu.
3. Congeneri sintetici (prezentă o anumită selectivitate pentru receptorii nicotinici și muscarinici).

Dintre aceşti compuşi sintetici, în funcţie de diferitele lor utilizări terapeutice, ei au fost segregaţi în midriatice (ciclopentolat), antisecretorii și antispastice (propantelină, oxifenonium, dicyclomină și pirenzepină) și, de asemenea, medicamente antiparkinson (trihexifenidil, prociclidină și biperidenă). Agenţii de blocare colinergică pot fi grupaţi farmacologic în funcţie de localizarea și tipul receptorilor colinergici în următoarele:

1. Agenţi de blocare postganglionare parasimpatice sau agenţi antimuscarinici.
   Exemplu: atropină, scopolamină.
2. Agenţi de blocare a ganglionilor.
   Exemplu: hexametoniu, alcaloizi curare, bromură de pancuroniu.
3. Agenţi de blocare neuromusculară.
   Exemplu: Tubocurarina, Metocurina.

DIFERENTA DINTRE ANTIMUSCARINICE CUATERNAR SI TERTIAR

Amine cuaternare

- Aceste medicamente nu trec prin bariera hematoencefalică și, prin urmare, nu au acţiuni ale SNC.
- Pătrunde slab în ochi din fluxul sanguin sau cornee.
- Compușii cuaternari au afinitate mai mare pentru receptorii nicotinici, astfel încât poate rezulta un grad mare de blocare ganglionară.
- Acestea sunt în mare parte excretate nemodificate în urină.

Amine terțiare

- Aceste medicamente pot pătrunde în membranele celulare sub formă neionizată și, prin urmare, pot trece prin bariera hematoencefalică. În creier, ele pot exercita atât acţiuni terapeutice, cât și toxice.
- Aceste medicamente pătrund prin cornee și provoacă midriază și cicloplegie.
- Nu au afinitate pentru receptorii nicotinici.
- Aceste medicamente sunt biotransformate în ficat.

Utilizări terapeutice

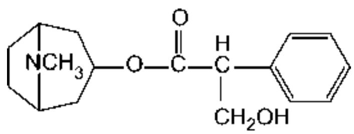
1. Folosit local pentru a dilata pupila și a paraliza acomodarea.
2. Folosit ca medicament preanestezic, pentru a inhiba secrețiile salivare excesive, bronșice și pentru a preveni bronhospasmul și laringospasmul.

3. Efectele antisecretorii sunt căutate și în tratamentul corizei acute, febrei fânului și rinitei.
4. Folosit în tratamentul astmului bronșic și al ulcerului peptic.
5. Folosit în tratamentul bolii Parkinson.

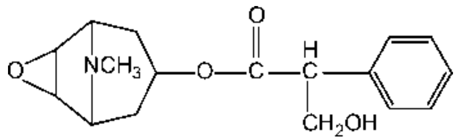
CLASIFICARE

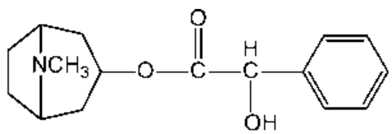
i. Solanacee alcaloizi și analogi

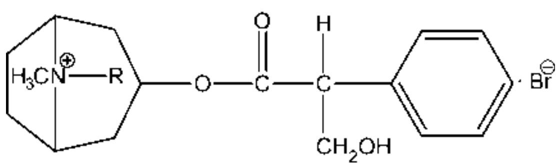
i. Atropină



ii. Scopolamină (Hyoscine)







iii. Homatropina

CH_3

R= CH

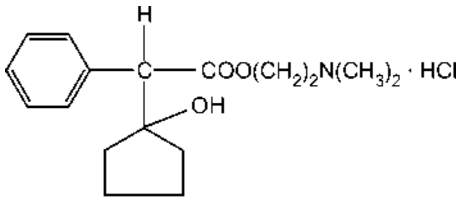
iv. Ipratropium

CH_3

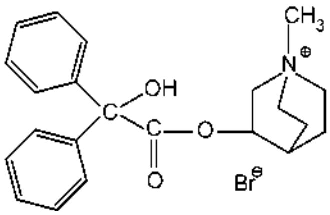
CH_3

ii. Esteri de aminoalcooli

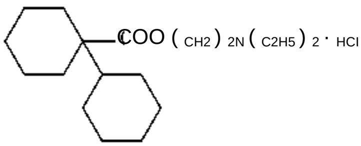
i. Ciclopentolat



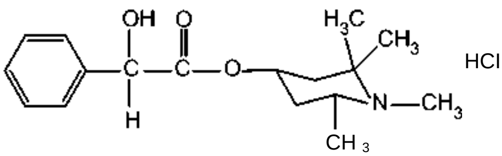
ii.
Clidiniu



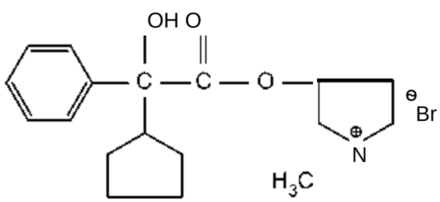
iii. Diciclomina



iv. Eucatropină HCI

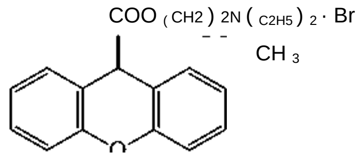


v. Bromură de glicopirolat

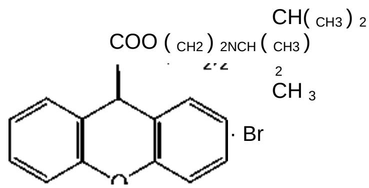


CH_3

vi. Bromură de metantelină

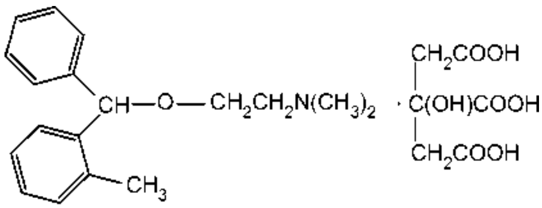


vii. Bromură de propantelină

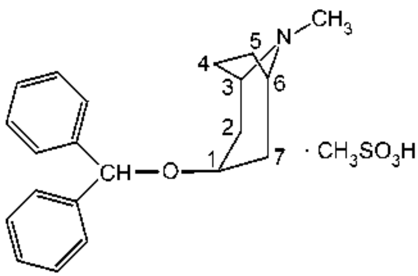


III. Eteri amino

i. Citrat de orfenadrin

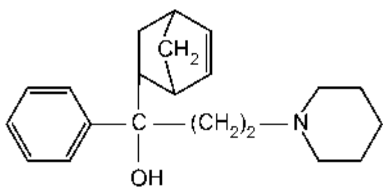


ii. mesilat de benztropină

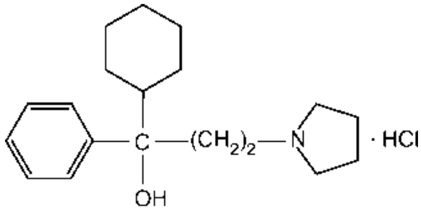


IV. Aminoalcooli

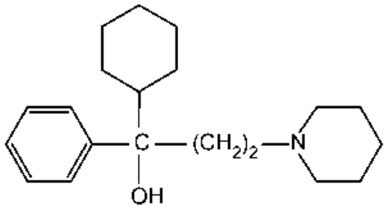
i. Biperiden



II. Prociclidină HCI

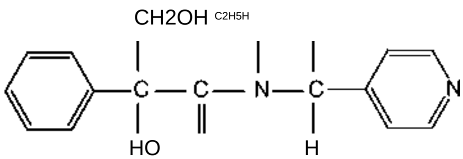


iii. Trihexil fenidil

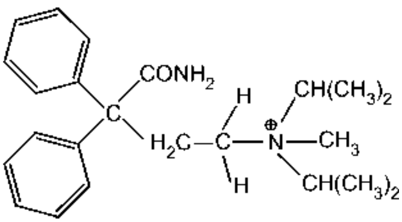


V. Aminoamide i.

Tropicamidă

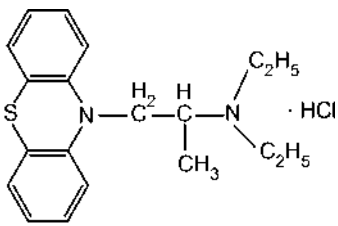


ii. Iodură de izopropamidă



VI. Diamide

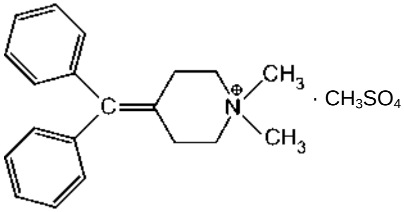
I. Etopropazină HCI



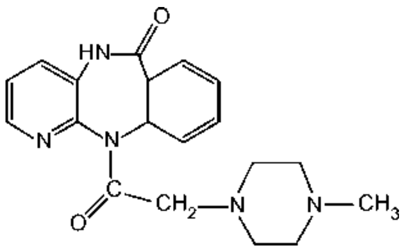
II. Dietazină

VII. Diverse amine

i. Difenmail metil sulfat



ii. Pirenzepină

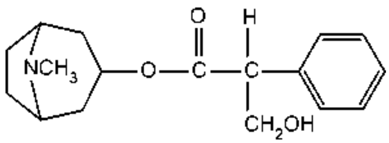


iii. Metixen HCI

iv. Bromură de glicopireniu

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

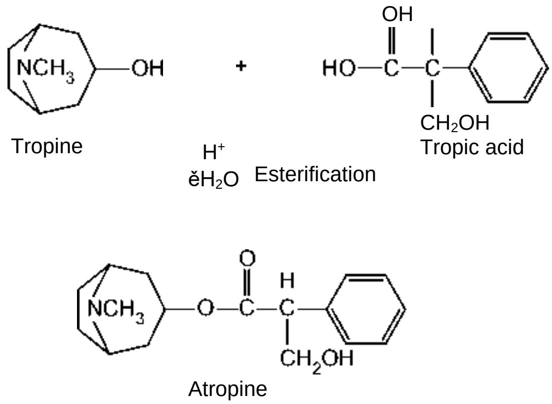
I. Solanacee alcaloizi și analogi i. Atropină (Atp, Tropină)



8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-il 3-hidroxi-2-fenilpropanoat

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau cristale incolore, liber solubilă în alcool și bine solubilă în apă. Este esterul tropin al acidului tropic racemic și este optic inactiv. Potența molară mai mare a atropinei o ajută să blocheze mai mulți moli de acetilcolină. Molecula de atropină asemănătoare umbrelă poate inactiva mecanic sau electrostatic receptorii adiacenți de pe suprafața celulei, astfel încât acești receptori să fie, de asemenea, indisponibili pentru acetilcolină sau alți stimulenți parasimpatomimetici. Atropina are toate acțiunile și utilizările medicamentelor antimuscarinice.

Sinteză



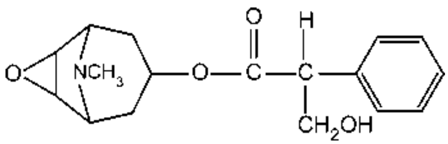
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se încălzește, dacă este necesar. Se răcește soluția și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

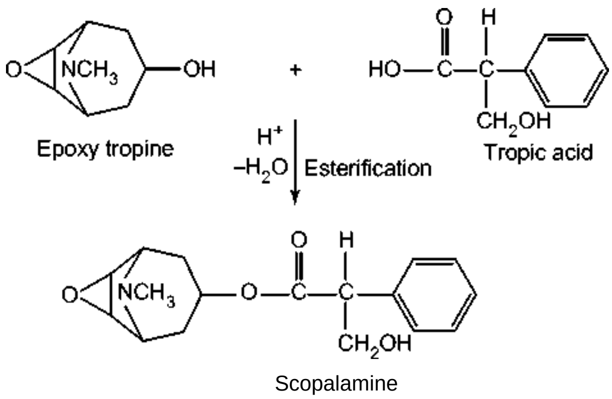
Doză: În bradicardie: Adult: 500 µg la fiecare 3–5 minute, total 3 mg.

Forme de dozare: atropină metonitrat injectabil IP, atropină sulfat injectabilă IP, tablete de atropină sulfat IP, unguent cu sulfat de atropină IP, atropină picături oftalmice BP, atropină unguent pentru ochi BP, atropină injectabilă BP, atropină comprimate BP, morfină și atropină injectabilă BP

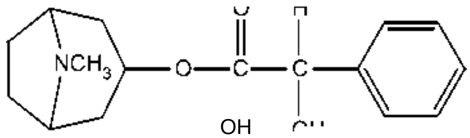
II. Scopolamină



Sinteză

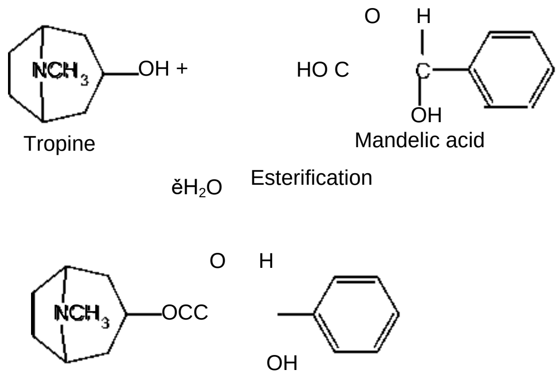


Properties and uses: It exists as colourless or white crystals or white granular powder, odourless, slightly efflorescent in dry air, and is an anhydrous salt, soluble in water or alcohol and in chloroform, insoluble in ether. Scopolamine is the levo component of the racemic mixture that is known as Hyoscine. It is effective in the prevention of motion sickness. It is a competitive blocking agent of the parasympathetic nervous system like atropine, but it differs markedly from atropine in its action on the higher nerve centres.



Tropane-3α-ol mandelate

Synthesis



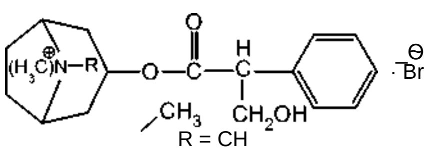
Homatropine

Properties and uses: It is a white crystalline powder or colourless crystals, sparingly soluble in alcohol, but freely soluble in water. It is used topically on the ciliary structure of the eye and to effect mydriasis.

Assay: Dissolve the sample in a mixture of 0.01 M hydrochloric acid and alcohol. Perform potentiometric titration using 0.1 M sodium hydroxide.

Storage: It should be stored in well-closed airtight containers, protected from light.

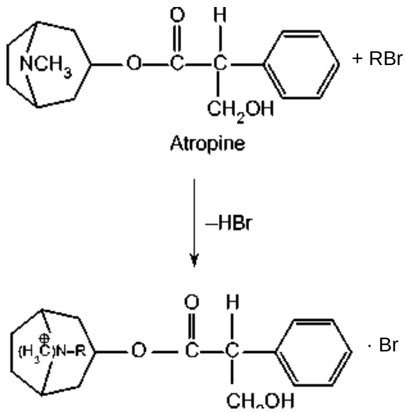
Dose: Topically for adult, to the conjunctiva, 1 drop of a 2%–5% solution given three times at 10 min intervals.



^{4} CH_3

Bromură de (±)-endo-3-(3-hidro-1-oxo-2-fenil propil)-8-metil-8-(1-metil etil-8-azoniabiciclo octan)

Synthesis



Ipratropium bromide

CH_3

CH_3

R = CH

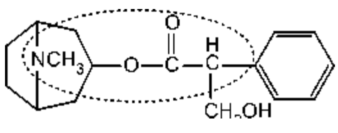
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, liber solubilă în metanol, solubilă în apă, dar ușor solubilă în etanol. Este utilizat în terapia prin inhalare pentru a produce dilatarea mușchiului neted bronșic pentru atacurile acute de astm. Produce bronhodilatație prin inhibarea competitivă a receptorilor colinergici legați de mușchii netezi ai bronhiolelor.

Test: Se dizolvă proba în apă și se adaugă 3 ml de acid azotic diluat. Se titrează cu azotat de argint 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Doză: Pentru obstrucția reversibilă a căilor respiratorii prin inhalare și BPOC, doza maximă este de 320 µg zilnic sub formă de soluție nebulizată.

Forme de dozare: Soluție de nebulizator de ipratropiu BP, pulbere de ipratropiu pentru inhalare BP, ipratropiu sub presiune pentru inhalare BP

Alcaloizi Solanacei SAR (analogi de atropină)

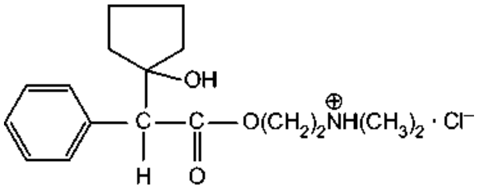


Atropină

- Potența molară mai mare a atropinei ajută la blocarea mai multor moli de acetilcolină.
- Molecula de atropină asemănătoare umbrelă poate inactiva mecanic sau electrostatic receptorii adiacenți de pe suprafața celulei, astfel încât acești receptori sunt, de asemenea, indisponibili pentru acetilcolină sau

alți stimulenți parasimpatomimetici.

- Porțiunea încercuită a moleculei de atropină ilustrează segmentul asemănător cu acetilcolină.
- Gruparea funcțională amină este separată de esterul oxigenului prin mai mult de doi atomi de carbon, formarea presupusă de inelul tropanol orientează acești doi atomi astfel încât distanța intermediară este similară cu cea a acetilcolinei. Pe baza presupunerii că dimensiunea a fost un factor major în acțiunea de blocare, mulți esteri substituiți ai acidului acetic ai aminoalcoolului au fost pregătiți și evaluați pentru activitatea biologică.
- Cei mai puternici compuși au fost cei care au avut doi substituenți inel lipofil pe carbonul alfa la carbonil al esterului pentru activitate antimuscarinică.



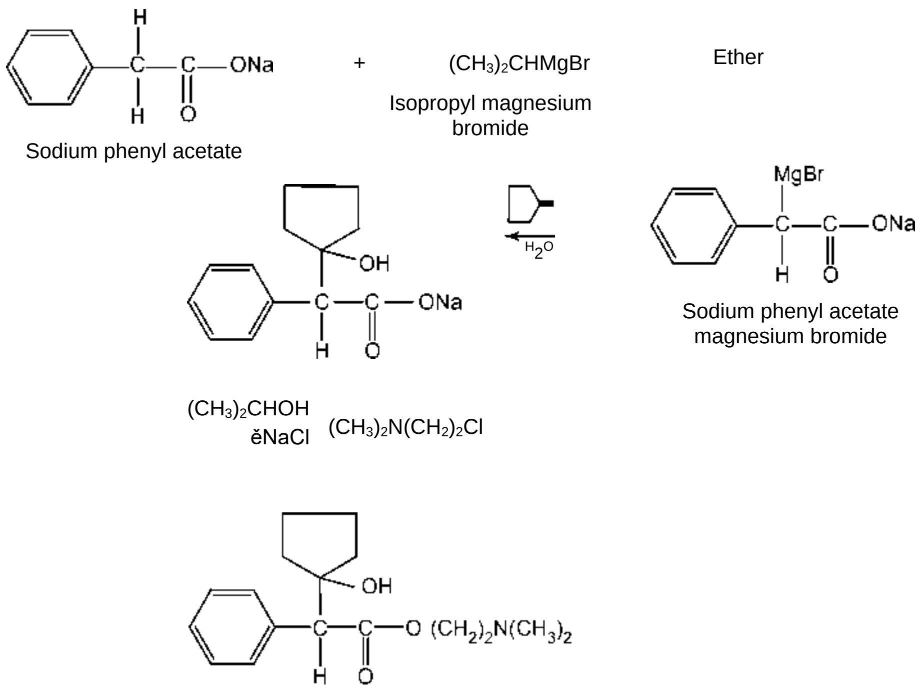
II. Esteri de aminoalcooli

i. Ciclopentolat HCI (ciclopent, ciclat, dilat)

2-(dimetilamino) etil-1-hidroxil- α -fenil ciclopentan

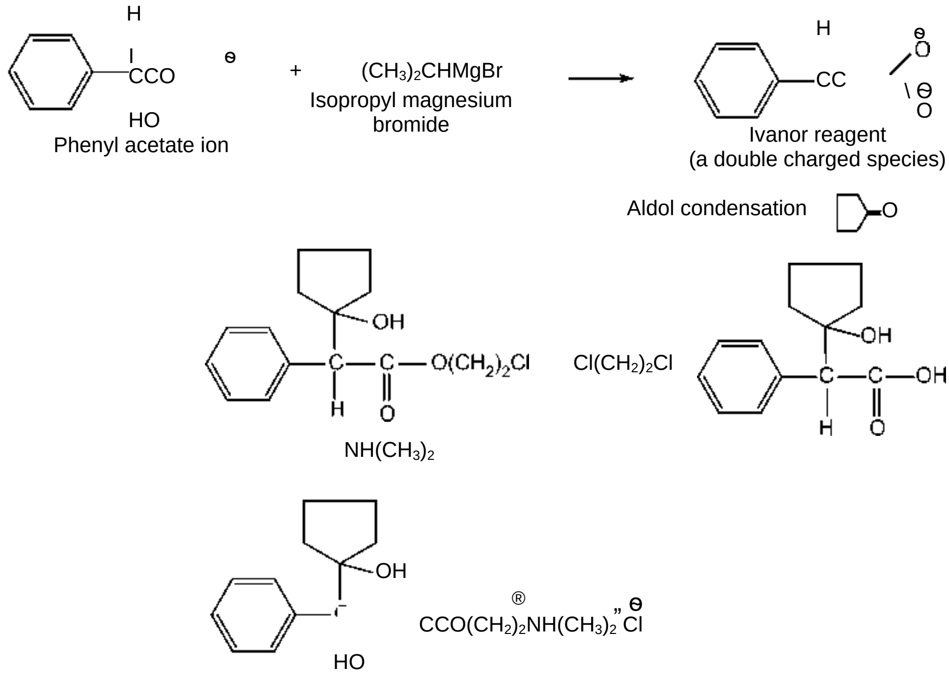
Sinteză

Calea I. Din: acetat de fenil de sodiu



Cyclopentolate

Route II. From: Phenyl acetate ion



Cyclopentolate hydrochloride

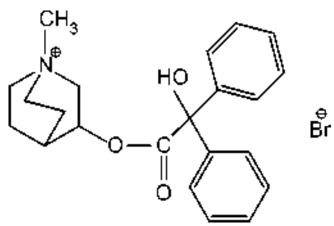
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, solubilă în apă, metanol și etanol, dar insolubilă în toluen. Ciclopentolatul este de obicei folosit ca picături pentru ochi pentru a provoca cicloplegie și midriază. Acționează mult mai rapid decât atropina și are o durată de acțiune relativ mai scurtă.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,1 M și alcool. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Doză: local pentru adulți, 1 picătură de soluție 1 sau 2% la conjunctivă; pentru refracție 1 picătură dintr-o soluție 0,5% repetată după 5 până la 15 min.

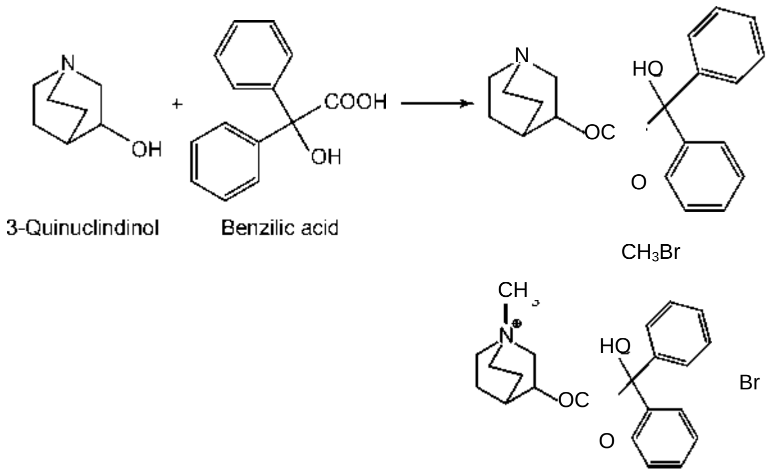
Forme de dozare: picături oftalmice Cyclopentolate BP

ii.Bromură de Clidiniu



Benzilat de bromură de 3-OH-1-metil chinuclidiu

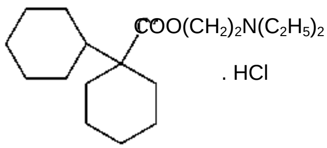
Synthesis



Bromură de clindiniu

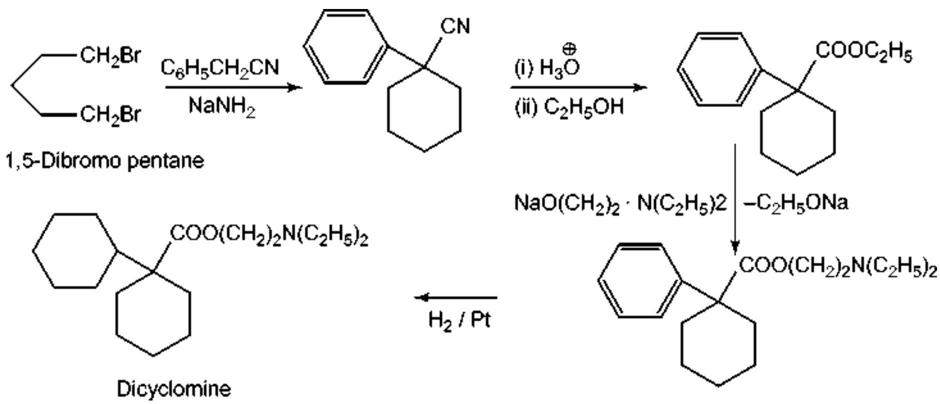
Utilizări: Folosit ca bronhodilatator în afecțiunile astmatice. Are un efect de durată mai lungă în comparație cu β -agoniștii.

iii. Diciclomină HCI (bentil, mesbentil)



2-(Dimetilamino) etil biciclohexil-1-carboxilat HCI

Sinteză



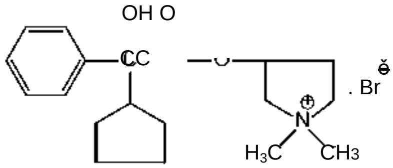
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere albă, cristalină, cu gust

amar, solubilă în apă și cloroform . Diciclomina HCI se comportă atât ca un agent antimuscarinic, cât și ca un agent antispastic nespecific. Ea

a fost introdus pentru prima dată în 1950 și a redus la minimum efectele adverse asociate cu compușii de tip atropină. Diciclomina are efect spasmolitic asupra diferitelor spasme ale mușchilor netezi, în special cele asociate cu tractul gastrointestinal (GI). De asemenea, este utilizat în dismenoree, pilorospasm și disfuncție biliară.

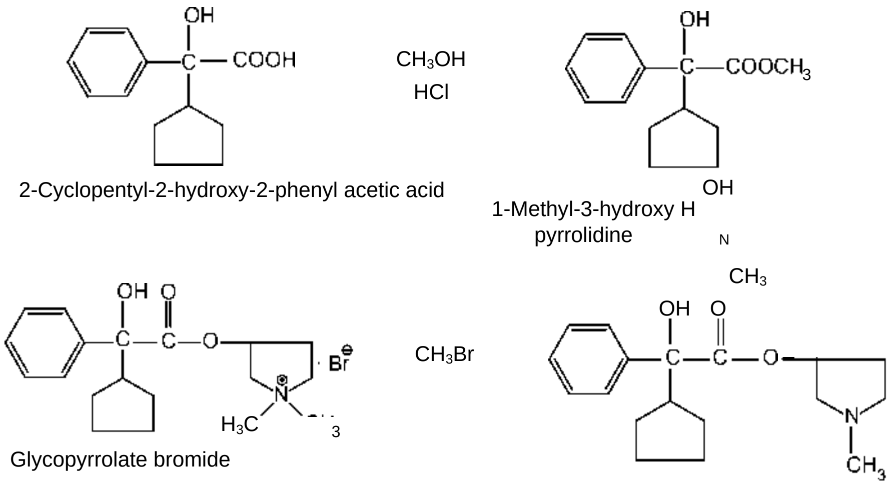
Doză: pe cale orală sau IM 10 până la 20 mg pe zi în patru doze divizate.

iv. Bromură de glicopirolat



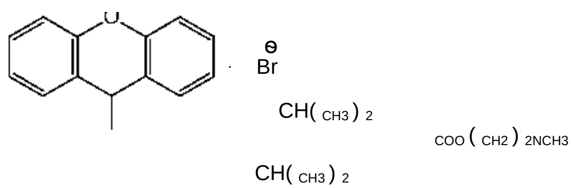
N,N-Dimethyl pyrrolidinium bromide-3-α-cyclopentyl mandelate

Synthesis



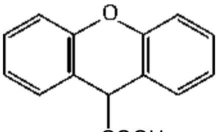
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere albă, cristalină, cu gust amar, solubilă în apă și alcool. Este utilizat pentru suprimarea secreției gastrice și în tratamentul ulcerului peptic și a tulburărilor gastrointestinale asociate cu spasm.

v. Bromură de propantelină (Probanthine, Spastheline)



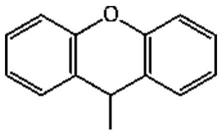
Xanten-9-carboxilat de bromură de (etil) diizopropil metil amoniu

Sinteză
Traseul I. De la: Xanten-9-carboxilat



COOH
Acid xanten-9-carboxilic

SOCl $_2$

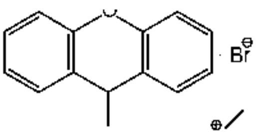


COCl

CH(CH3) 2

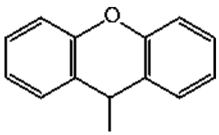
N- (Di isopropyl)-2-hydroxy ethylamine

HO (H2C) 2N
ěHCl22CH (CH3) 2



Br

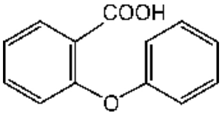
CH(CH3) 2CH_3Br
COO (CH2) 2NCH3



CH(CH3) 2
COO(CH2) 2N [CH(CH3) 2] 2

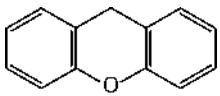
Bromură de propantelină

Traseul II. Din: acid *o -fenoxi benzoic*



o -fenoxi benzoic

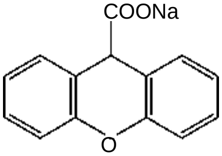
Na / C2H5OH
Hidrogenoliza



Dibenzopiran

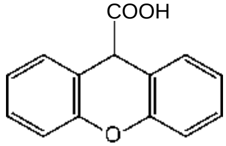
CO $_2$ Butil litiu

COONa



NaOH

COOH



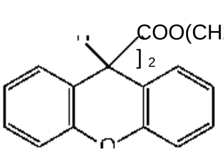
N- (Diizopropil)-2-bromoetilamină

Br (H2C) 2N

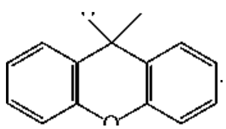
CH(CH3) 2
4CH (CH3) 2

CH(CH3) 2 æz
COO (CH2) 2NCH3
CH(CH3) 2

COO(CH2) 2N [CH(CH3) 2] 2



CH $_3$
Br



· Br

Bromură de propantelină

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau alb-gălbuie, ușor higroscopică, solubilă în apă, în alcool și în clorură de metilen. Este benefic pentru tratamentul ulcerului peptic, datorită motilității gastrice scăzute de către acest medicament, și poate ameliora durerea în această afecțiune.

Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

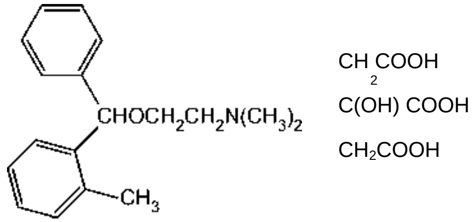
Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Doza: Doza inițială uzuală este de 15 mg de trei ori/zi înainte de mese; și 30 mg la culcare.

Forme de dozare: comprimate de bromură de propantelină IP, comprimate de propantelină BP

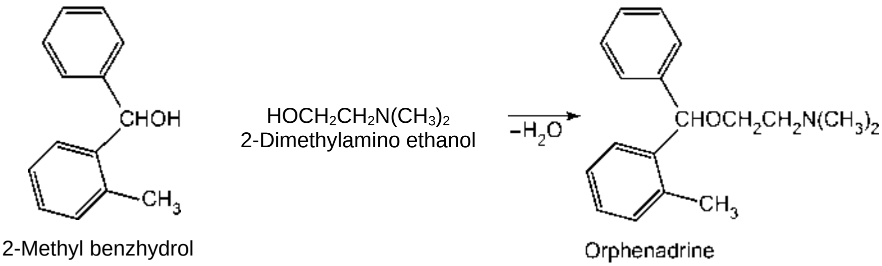
III. Eteri amino

i. Citrat de orfenadrin (Orphipal)



N, *N*-dimetil-2-(*o*-metil- a- fenil benziloxi) etilamină

Sinteză



Proprietati si utilizari: Este o pulbere cristalina alba sau aproape alba, putin solubila in apa, putin solubila in alcool. Este utilizat pentru tratamentul simptomatic al bolii Parkinson. De asemenea, este folosit ca relaxant muscular scheletal.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie depozitat în recipiente bine închise. Dacă substanța este

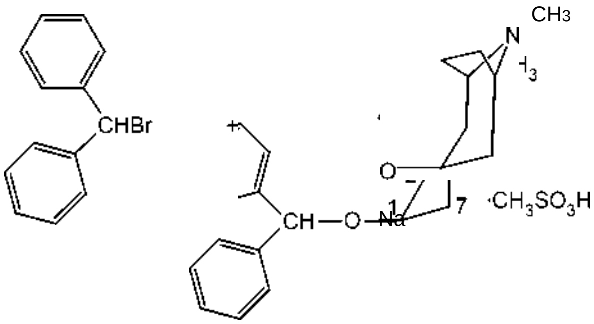
sterilă, trebuie păstrată într-un recipient steril, ermetic, inviolabil și ferit de lumină.

Doza: Doza orală inițială este de 100 mg de două ori/zi; IM sau IV 60 mg la fiecare 12 ore.

ii. Mesilat de benztropină

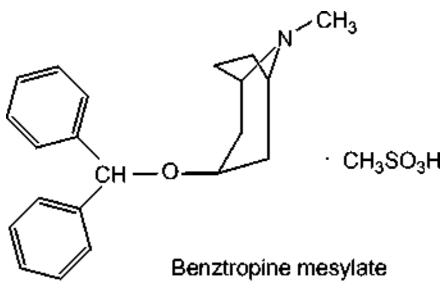
3 α-(Difenil metoxi)-1 αH,5 αH-tropină metan sulfonat

Sinteză



Diphenyl methyl bromide Sodium 8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-olate

CH_3SO_3H
ěNaBr



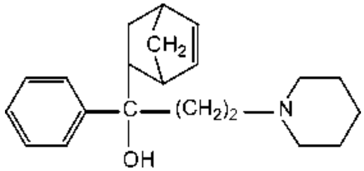
Benztropine mesylate

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, insolubilă în eter, dar solubilă în apă și etanol . Are activități anticolinergice, antihistaminice și anestezice locale. Este utilizat în tratamentul bolii Parkinsons.

Forme de dozare: Benzatropină injectabilă BP, Benzatropină comprimate BP

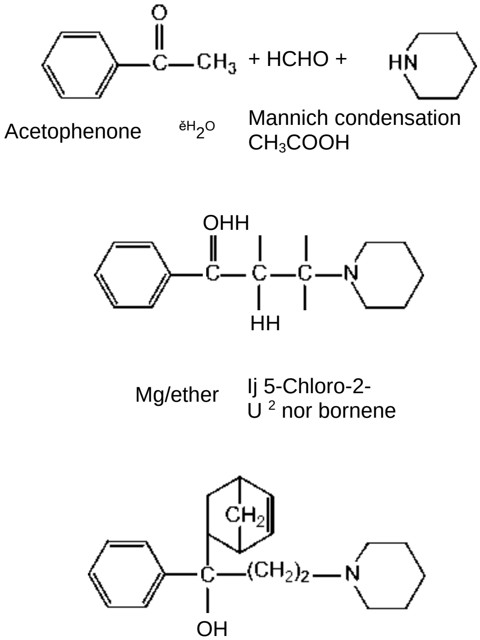
IV. Alcool amino

i. Biperiden (clorhidrat de Akineton)



a -5-Norbornen-2-il- a -fenil-3-(piperidin-1-il) propanol

Sinteză



Biperiden

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, ușor solubilă în clorură de metilen, în apă și în alcool. Are o acțiune musculotropă relativ puternică, care este aproximativ egală cu cea a papaverinei, în comparație cu majoritatea medicamentelor anticolinergice sintetice. Este utilizat în toate tipurile de boală Parkinson.

Test: se dizolvă proba în alcool și se titează cu hidroxid de potasiu alcoolic 0,1 M și se determină potențiometric punctul final

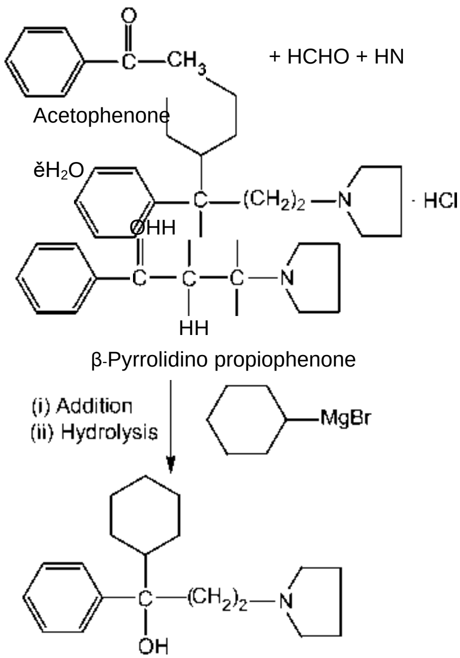
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Pentru parkinsonism, 2 mg de 3 sau 4 ori/zi.

ii. Prociclidină HCI (Kemadrin, Picidin, Prodină)

1-ciclohexil-1-fenil-3-pirolidin-1-il-1-propanol HCI

Sinteză



Procyclidine

2,3,4,5 Tetra hidropirolidină

Condens Mannich
CH3COOH

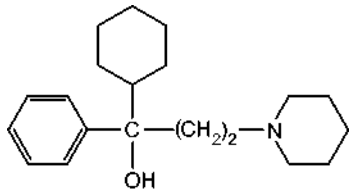
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă și a fost folosită pentru efecte periferice care sunt similare metantelinei. Utilitatea sa clinică constă în capacitatea sa de a ameliora spasticitatea musculară voluntară prin acțiunea sa centrală. Prociclidina este utilizată în tratamentul bolii Parkinson.

Analiza: Se analizează prin titrare neapoasă. Soluția probei este titrată cu acid percloric 0,1 M folosind violet cristal ca indicator.

Doza: Doza orală inițială este de 7,5 mg/zi în 3 sau 4 prize divizate după mese; doza de întreținere este de obicei de 20 până la 30 mg pe zi.

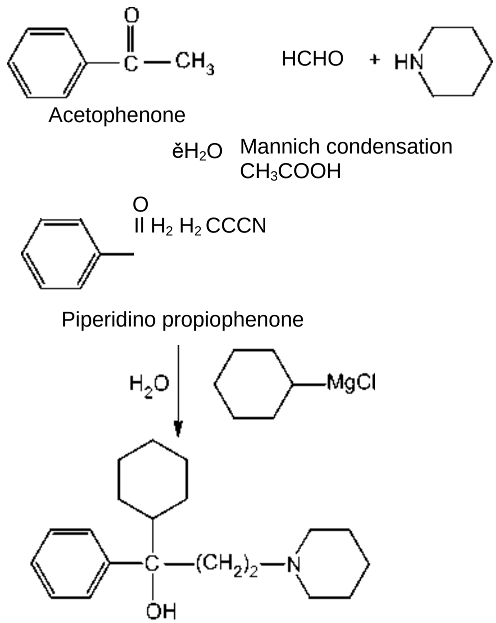
Forme de dozare: Prociclidină injectabilă BP, Prociclidină comprimate BP

iii. Trihexilfenidil (Pacitane, Parkin, Triphen)



a -ciclohexil- a -fenil-1-piperidin propanol

Sinteză



Trihexylphenidyl

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool și în clorură de metilen. Este folosit ca agent antispastic și antiparkinsonian. Trihexilfenidil este mai eficient decât levodopa împotriva tremorului Parkinson.

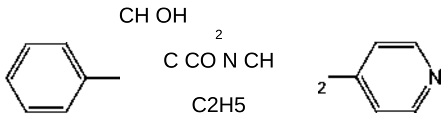
Test: Se dizolvă proba în alcool și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Doza: Doza orală inițială este de 1 mg în prima zi, urmată de 2 mg zilnic după 3 până la 5 zile; doză de întreținere, 6 până la 10 mg/zi în 3 până la 4 prize divizate, dar care nu depășește 20 mg/zi.

Forme de dozare: comprimate de trihexilfenidil BP

V. Amino-amide

i. Tropicamid (Tropicamet, Tmide Ed, Optimide)



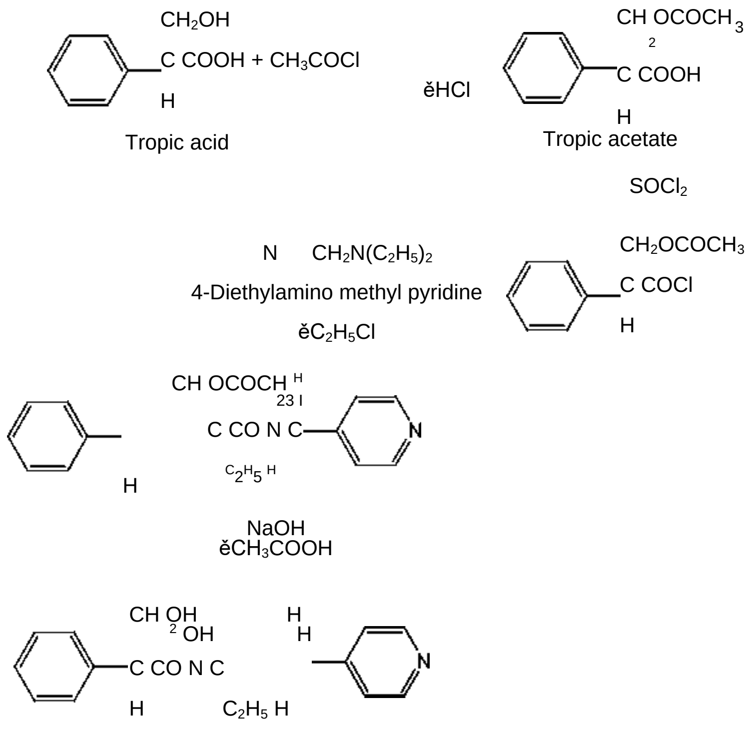
N-etil-2-fenil- *N*-(4-piridilmetil)-3-hidroxi-propionamidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, solubilă în alcool și clorură de metilen, dar ușor solubilă în apă. Folosit pentru a induce midriaza și cicloplegia în practica oftalmologică și are o durată scurtă de acțiune.

Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru, la aceasta se adaugă soluție de naftolbenzeină și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Punctul final este schimbarea culorii de la portocaliu la verde.

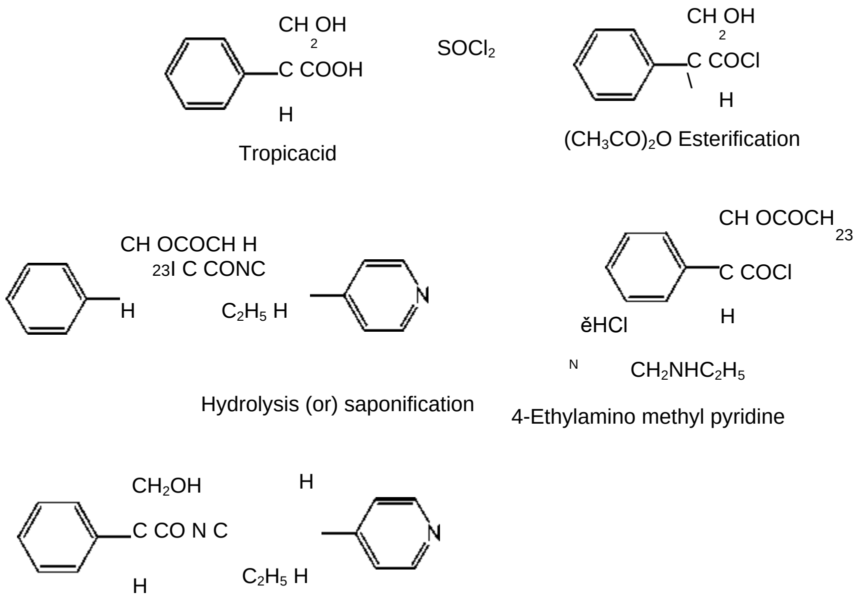
Sinteză

Traseul I. Din. Acid tropical



Tropicamide

Traseul II. Din: acid tropical



Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza locală obișnuită pentru adulți este de 1 până la 2 picături dintr-o soluție de 0,5% sau 1% la conjunctivă; pentru midriaza se foloseste solutie 0,5%, iar pentru cicloplegie solutie 1%.

Forme de dozare: picături oftalmice Tropicamide IP, BP

SAR al antagoniştilor muscarinici

R 1

R2X (CH2) nN

R 3

- Pentru antagonistul colinergic puternic, grupările R1 și R2 trebuie să fie de natură hidrofobă (de obicei, fenil, ciclohexil sau ciclopentil).
- în structura generală de mai sus pentru aminoalcool, substituentul R1 și R2 ar trebui să fie un inel carbociclic sau heterociclic pentru potenţa antagonistă maximă.
- Inelul poate fi identic, dar compușii mai puternici au inele diferite. Unul inel este aromatic, iar celălalt poate fi saturat sau poate poseda o singură

legătură olefină. Exemplu: Propantelină.

- Capacitatea lor de a face acestea în mod eficient se datorează grupului mare de R1 și R2 care sporesc legarea la receptori, deoarece antagoniştii sunt mai mari decât agoniştii.
- R3 poate fi un atom de hidrogen, o grupare hidroxil, o grupare hidroximetil sau o carboxiamidă sau poate fi o componentă a sistemului ciclic R1 şi R2 . Când substituentul este o grupare hidroxil sau o grupare hidroximetil, antagonistul este de obicei mai puternic. Datorită grupării hidroxil, probabil ar putea exista o creștere a forței de legare prin participarea la o interacțiune a legăturii de hidrogen la receptor.
- Substituentul X din cel mai puternic agent anticolinergic este un ester, dar o grupare funcțională ester nu este absolut necesară pentru activitatea antagonistă muscarinică.
- Substituentul N este o sare de amoniu cuaternară din cei mai puternici agenți anticolinergici. Amina terțiară posedă, de asemenea, activitate antagonistă, probabil prin legarea la receptorii sub formă cationică. Substituția alchil este de obicei grupare metil, grupare etil, propil sau grupare izopropil.
- Distanța dintre carbonul substituit cu ciclu și azotul aminic nu este aparent critică, atâta timp cât lungimea lanțului alchil care leagă acesta poate fi de la doi până la patru atomi de carbon. Cel mai puternic agent anticolinergic are două unități de metilen în acest lanț.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Clasificați diferiții receptori implicați în ANS. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările unui medicament puternic care acționează în fiecare receptor.
2. Cum veți clasifica agenții simpatomimetici pe baza structurii chimice? Subliniați sinteza unei catecolamine și a unei noncatecolamine utilizate în tratamentul astmului bronșic.
3. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările oricăror trei medicamente simpatomimetice importante și discutați despre sinteza unui astfel de compus selectat de dvs.
4. Descrieți sinteza și calea metabolică a unui medicament simpatomimetic utilizat în tratamentul șocului hipotensiv.
5. Ce sunt agenții simpatomimetici? Clasificați-le și scrieți sinteza oricăror trei medicamente din clase diferite.
6. Ce este epinefrina și norepinefrina? Subliniați calea lor de biosinteză și metabolismul în organism.
7. Scrieți în detaliu despre SAR al simpatomimeticelor.
8. Scrieți modul de acțiune al simpatomimeticelor asupra receptorilor alfa și

beta.
9. Scrieţi o notă despre medicamentele utilizate pentru acţiunea lor ionotropă asupra inimii.
10. Definiţi și clasificaţi blocanţii adrenergici. Subliniaţi sinteza și utilizările oricăreia dintre ele din diferite clase.
11. Descrieţi sinteza, modul de acţiune și utilizările unui compus medicinal important utilizat ca medicament autonom, aparţinând următoarelor categorii:
    (a) Agent de blocare al receptorilor alfa-adrenergici
    (b) Agent blocant al receptorilor beta-adrenergici

12. Numiţi un compus aparţinând categoriei de medicamente clinomimetice care acţionează fie direct, fie indirect. Descrieţi sinteza și utilizările lor.
13. Scrieţi o descriere cuprinzătoare a agenţilor antimuscarinici, dând structura, denumirea chimică și utilizările unui reprezentant important din fiecare categorie.
14. Scrieţi modul de acţiune al agenţilor colinergici cu acţiune directă și al agenţilor colinergici cu acţiune indirectă.
15. Definiţi și clasificaţi agenţii colinergici și scrieţi în detaliu despre inhibitorii reversibili ai colinesterazei.
16. Scrieţi o scurtă notă despre alcaloizii colinomimetici.
17. Enumeraţi importanţa agenţilor de blocare a ganglionilor ca medicamente autonome. Descrieţi sinteza clorhidratului de mecamilamină.
18. Scrieţi pe scurt despre alcaloizii solanacei și analogii săi.
19. Scrieţi sinteza și utilizările bromurii de propantelină și trihexifenidil.
20. Scrieţi SAR al antagoniștilor muscarinici.
21. Scrieţi structura, sinteza, denumirea chimică și utilizările următoarelor medicamente autonome:
    (a) Carbachol
    (b) Neostigmină
    (c) Pralidoxima
22. Descrieţi modul de acţiune al următoarelor:
    (a) Agenţi de blocare a ganglionilor
    (b) Agenţi antimuscarinici
23. Scrieţi o descriere cuprinzătoare a agenţilor de blocare a neuronilor adrenergici, cu referire specifică la:
    (a) Sulfat de betanidină
    (b) Monosulfat de guanetidină

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey:

John Wiley, 2007.
2. Bevan DR. „Agenți de blocare neuro-musculară mai noi”. *Pharmacol Toxicol* 74(3): 3–9, 1994.
3. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
4. *din Farmacopeea Britanică* . Londra, 2008.
5. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
6. Goyal RK. „Subtipuri de receptori muscarinici: fiziologie și implicații clinice”. *N Engl J Med* 321: 1022, 1989.
7. Gringauz A. *Introducere în chimia medicinală* . New York: Wiley-VCH, 1997.
8. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
9. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: Wiley, 1995.
10. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.

11. Nathanson NM. „Proprietățile moleculare ale receptorului muscarinic de acetilcolină”. *Am Rev Neuro Sci* 10: 197, 1987.
12. Nelson HS. „Agoniști beta adrenergici”. *Cufă* 82: 335, 1982.
13. Rosendroff C. „Agenți beta-blocant cu activitate vasodilatatoare”. *J Hypertens* 11: 537, 1993.
14. Ruffolo RR (Jr). „Fundamentele teoriei receptorilor: baza cercetării șocului-circ”. *Shock* 37: 173, 1992.
15. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
16. sergent PB. „Diversitatea receptorilor neuronali de acetilcolină nicotinici”. *Ann Rev Neurosc* 16: 403, 1993.
17. Salem, domnule. „Utilizări terapeutice ale medicamentelor blocante ganglionare”. *Int Anesthesiol Clin* 16: 171, 1978.

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

SECȚIUNEA V

MEDICAMENTE ACȚIONARE ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Chapter 1

Sistemul cardiovascular

INTRODUCERE

Presiunea arterială este produsul dintre debitul cardiac (CO) și rezistența vasculară periferică. Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă boală cardiovasculară. Presiunea crescută de la presiunea arterială normală a indus modificări patologice în sistemul vascular care produce hipertrofia ventriculului stâng, care provoacă în principal accident vascular cerebral, infarct miocardic, stop cardiac, insuficiență renală și anevrism disectiv al aortei. Este important de remarcat faptul că riscul bolilor cardiovasculare atât mortale, cât și nonfatale la adulți este cel mai scăzut cu TA sistolică mai mică de 120 mm Hg și diastolică mai mică de 80 mm Hg. La niveluri severe de hipertensiune arterială (sistolic ≥ 210 și/sau diastolică ≥ 120), unii pacienți dezvoltă arteriolopatie caracterizată prin leziuni endoteliale și proliferare marcată a celulelor intime, ducând la îngroșarea intimale și provocând ocluzie. Acest lucru poate duce, de asemenea, la anemie hemolitică microangiopatică severă. Terapia antihipertensivă eficientă va preveni aproape complet accidentul vascular cerebral hemoragic, insuficiența cardiacă și insuficiența renală. Abordarea obișnuită la un pacient cu TA diastolică în intervalul 85-94 mm Hg este de a utiliza terapia nonfarmacologică ca strategie inițială, care include strategia stilului de viață. Deoarece presiunea arterială este produsul rezistenței vasculare periferice (PVR) și debitului cardiac, ea poate fi scăzută prin acțiunea medicamentelor fie asupra rezistenței vasculare periferice, fie CO sau ambele.

Etiologia hipertensiunii arteriale

Cu toate acestea, este important să se ia în considerare cauzele specifice în fiecare dintre cazuri, deoarece unele dintre ele sunt susceptibile de tratament chirurgical definit, constricția arterei renale și contracția aortei, feocromocitomul, boala Cushing și aldosteronismul primar. Pacienții la care nu poate fi găsită nicio cauză specifică a hipertensiunii se spune că au hipertensiune

arterială esențială. Tensiunea arterială crescută stă la baza dovezilor epidemiologice care indică moștenirea genetică, stresul psihologic, factorii de mediu și dieta (creșterea sării și scăderea aportului de potasiu sau calciu).

Ereditatea hipertensiunii arteriale esențiale este estimată la aproximativ 30%. Mutațiile mai multor gene au fost legate de diverse cauze rare de hipertensiune arterială. Variațiile funcționale ale genelor pentru angiotensinogen, enzima de conversie a angiotensinei și adrenoceptor $\beta 2$ par să contribuie la unele cazuri de hipertensiune arterială esențială

Reglarea normală a tensiunii arteriale

Conform ecuației hidraulice, tensiunea arterială este direct proporțională cu CO și PVR.

BP = CO × PVR

TA este menținută prin reglarea momentă a momentului a CO și PVR, exercitată la trei locuri anatomice, adică arteriole, venule postcapilare și inimă.

Al patrulea loc de control anatomic, rinichiul contribuie la menținerea - fluidului de reglare a tensiunii arteriale din organism. Reflexele baroreceptoare mediate de SNA sunt în combinație cu mecanisme umorale, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron pentru a coordona funcția la aceste patru locuri de control și pentru a menține reglarea normală a TA. Toate medicamentele antihipertensive acționează interferând cu mecanismul specificat mai sus. Acestea sunt după cum urmează:

1. Diuretice
   a. Tiazide și agenți înrudiți
   b. Diuretice de ansă
   c. Diuretice care economisesc potasiu
2. Medicamente simpaticolitice
   a. Agent cu acțiune centrală
   b. Agent de blocare a neuronilor adrenergici
   c. β adrenergic
   d. α adrenergic
   e. Antagonist adrenergic mixt α și β
3. Vasodilatatoare
   a. Vasodilatatoare arteriale
   b. Vasodilatatoare arteriale și venoase
4. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
5. Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

Chapter 2

Medicamente antihipertensive

INTRODUCERE

Medicamentele antihipertensive sunt definite ca fiind medicamentele care sunt utilizate pentru a scădea tensiunea arterială crescută (hipertensiunea arterială).

Hipertensiune arterială

Este una dintre tulburările cardiovasculare comune și este o stare a corpului în care tensiunea arterială sistolica (TA) este de 150 mm Hg sau mai mult și TA diastolică este de 95 mm Hg sau mai mult. Hipertensiunea arterială poate fi clasificată în primară și secundară:

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PRIMARĂ

Este cunoscută și sub denumirea de hipertensiune arterială esențială. Se caracterizează prin următoarele:

- Creșterea TA diastolică.
- Debit cardiac normal.
- O creștere a rezistenței periferice.

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Factorii care cauzează hipertensiunea secundară sunt următorii:

- Boală renală acută sau cronică.
- Hiperaldosteronism.
- sindromul Cushing.
- Acromegalie.

- Feocromocitom.
- Contraceptive orale, steroizi, estrogeni și simpatomimetice.

Terapia cu medicamente antihipertensive s-a îmbunătățit remarcabil în ultimii 50 de ani. Înainte de 1950, erau disponibile medicamente antihipertensive mai puțin eficiente și mai puțin tolerate. Veratrum și tiocianatul de sodiu ar putea scădea BP, dar erau toxice și greu de utilizat. Blocantele ganglionare care au fost dezvoltate în anii 1950 au fost eficiente, dar incomod. Rezerpina a fost un progres, dar a produs depresie psihică. Potențialul terapeutic al hidralazinei nu a fost valorificat pe deplin din cauza efectelor secundare marcate atunci când a fost utilizată singură. Guanitidina introdusă în 1961 a fost o îmbunătățire a blocantelor ganglionare. Antihipertensivele din anii 1960-1970 au fost metildopa, beta -blocante, tiazide, diuretice pentru tavan înalt și clonidina. Antihipertensivele din anii 1980-90 sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II și blocanții canalelor de calciu. Blocanții receptorilor de angiotensină (losartan) sunt cele mai recente antihipertensive. Diureticele și medicamentele înrudite sunt alegerea în hipertensiunea arterială necomplicată. Aceste medicamente reduc volumul plasmatic și al lichidului extracelular cu 5%-15%, ceea ce scad debitul cardiac. Reducerea rezistenței periferice totale este cel mai probabil o consecință indirectă a unui mic defect persistent de Na^+ și de volum. Scăderea concentrației intracelulare de Na^+ în mușchiul neted vascular poate scădea rigiditatea peretelui vaselor, poate crește complianța și poate diminua răspunsul la stimulii constricți ai noradrenalinei și angiotensinei II.

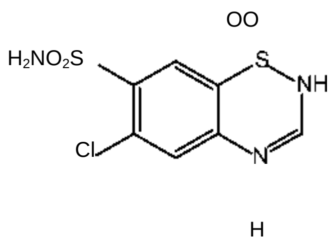
enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sunt unul dintre medicamentele de primă alegere în toate gradele de hipertensiune arterială esențială, precum și renovasculară. Când este utilizat singur, 50% dintre pacienți sunt beneficiați și adăugarea unui diuretic/ β- blocant extinde eficacitatea la 90%. Blocanții receptorilor de angiotensină au acțiune maximă la 2-4 săptămâni. Blocanții canalelor de calciu, cum ar fi dihidropiridinele, fenilalchilamina și benzotiazepina sunt antihipertensive la fel de eficiente. Blocantele beta-adrenergice oferă 30%-40% eficacitate în cazuri ușoare până la moderate.

CLASIFICARE

1. Diuretice

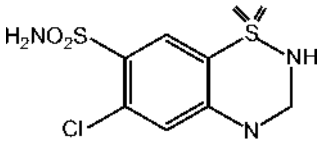
o. tiazide

i. Clortiazidă



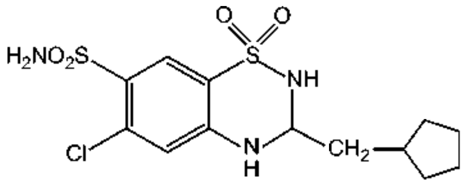
ii. Hidroclortiazidă

OO

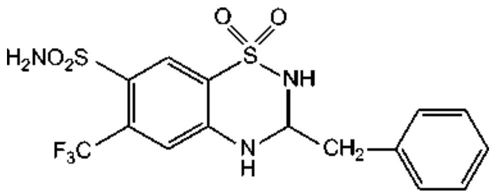


H

iii. Ciclopentiazidă

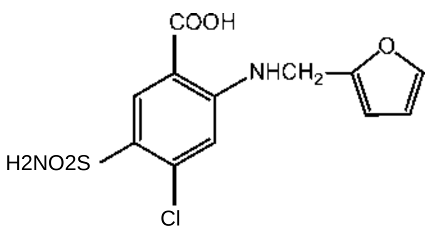


iv. Bendroflumetiazid

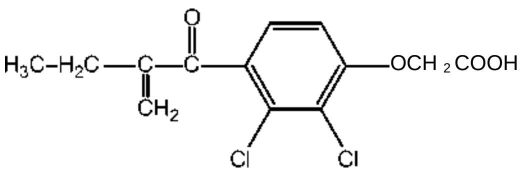


b. Diuretice de ansă

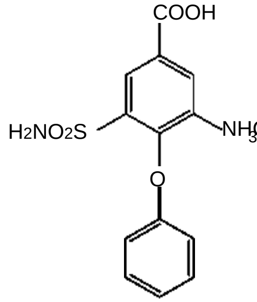
i. Frusemid sau furosemid



ii. Acid etacrinic

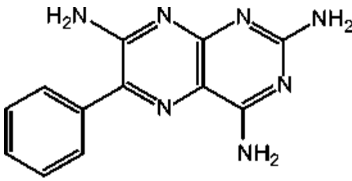


iii. Bumetanida

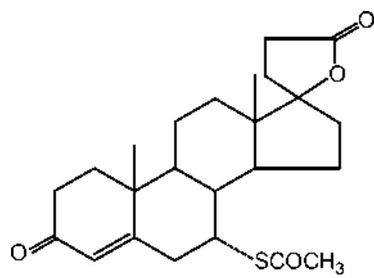


c. Diuretice care economisesc potasiu

I. Triamteren

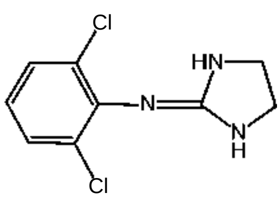


II. Spiranolactona (antagonisti de aldosteron)

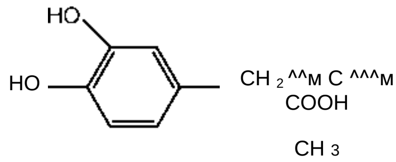


III. Medicamente care acționează asupra sistemului simpatic a. Medicamente cu acțiune centrală

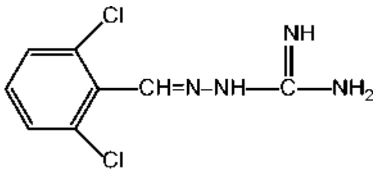
i. Clonidina



ii. α -metil dopa



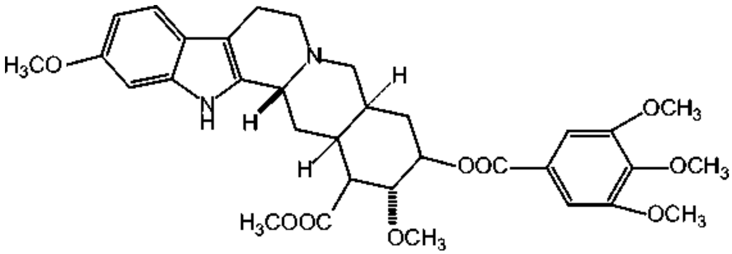
iii. Guanabenz



b. Depletori de

catacolamine

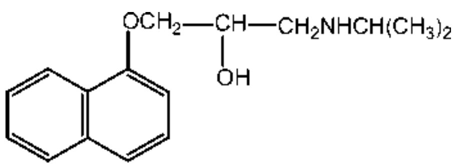
Reserpină



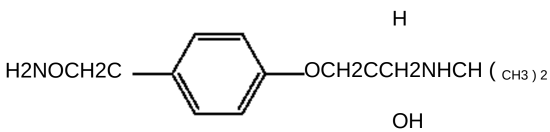
c. Blocante adrenergice

i. blocante β - adrenergice

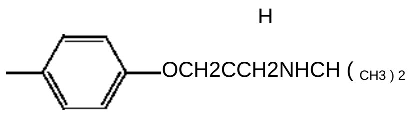
1. Propronolol



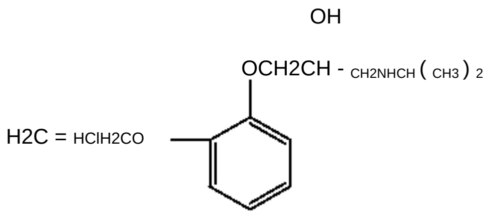
2. Atenolol



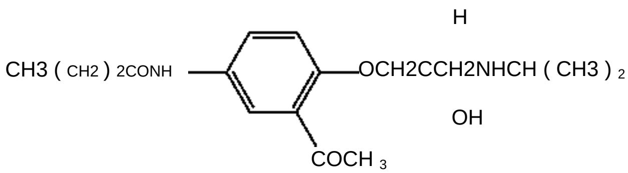
3.
Metoprolol



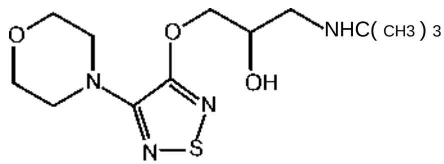
4.
Oxprenolol



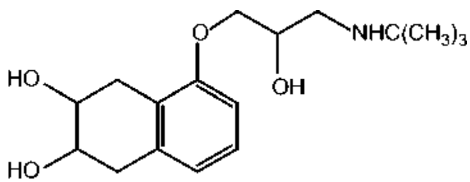
5.
Acebutolol



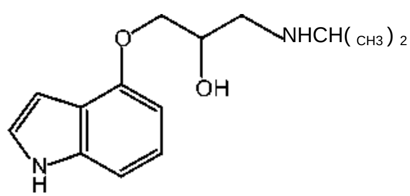
6.
Timolol



7.
Nadolol

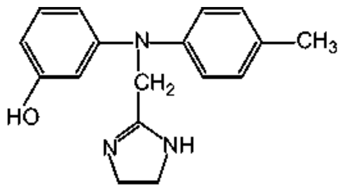


8.
Pindolol

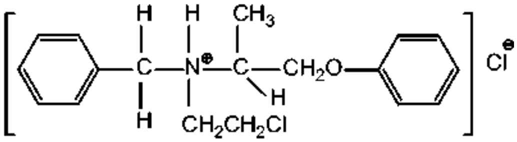


ii. α -Blocante aderergice

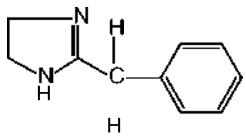
1. Fentolamină



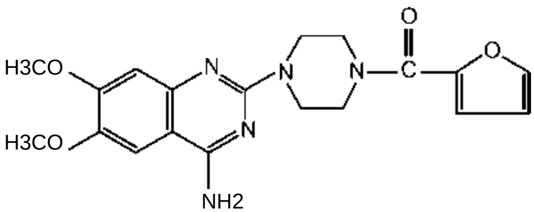
2. Phenoxy benzamine hydrochloride



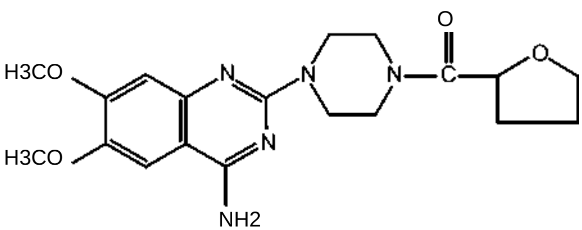
3. Tolazoline



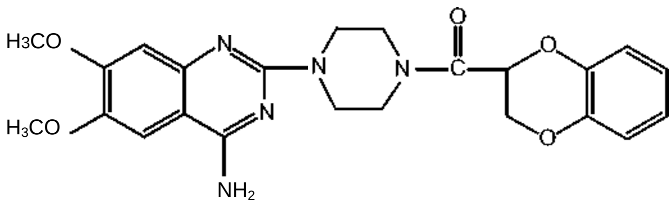
4. Prazosin



5. terazosin

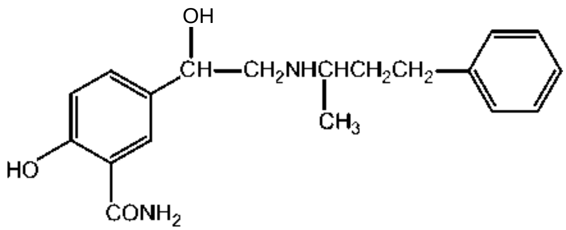


6. Doxazosin

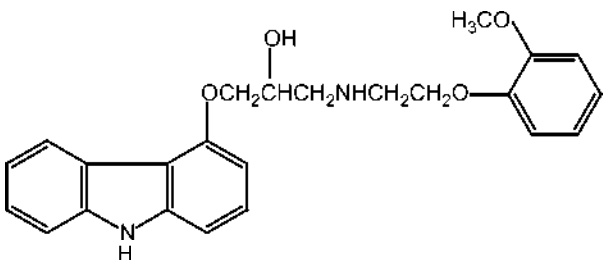


iii. Blocanți combinați α și β (neselectivi **)**

1. Labetalol

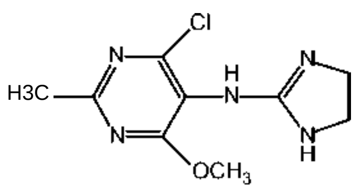


2. Carvedilol



iv. Agonist al receptorilor imidazolinei

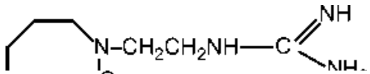
1. Moxonidină



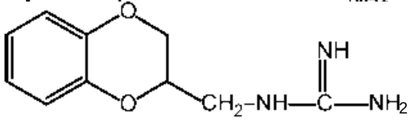
2. Rilmenidină

d. Blocanții neuronilor aderergici

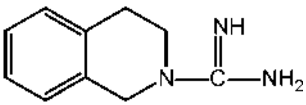
i. guanetidină



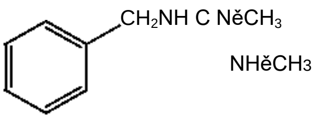
ii. Guanoxan



iii. Debrisoquine



iv. Bethanidine

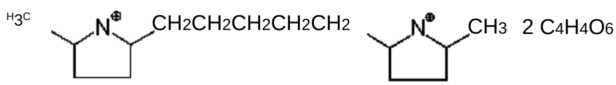


e. Ganglion blockers

1. Quaternary ammonium compounds

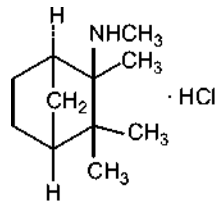
© © ɵ
$(CH_3)_3\text{ě}N(CH_2)_6N(CH_3)_3\ 2Br$

2. Pentolinium



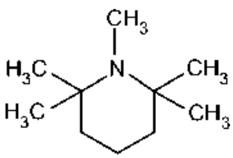
ii. Amine secundare

1. Mecamilamină HCI



iii. Amine tertirare

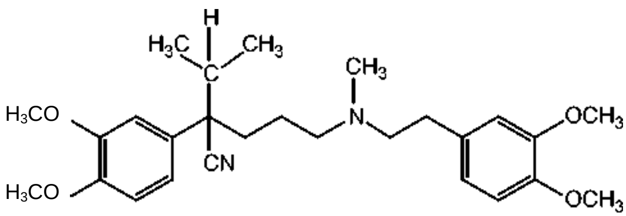
1. Pempidină



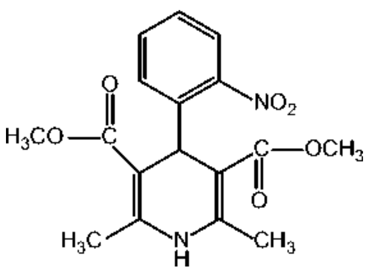
2. Trimetofan

111. Blocante ale canalelor de calciu

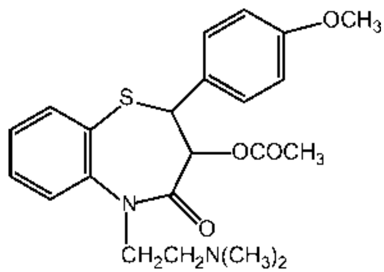
i. Verapamil



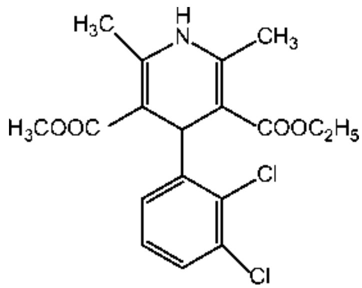
ii. Nifedipină



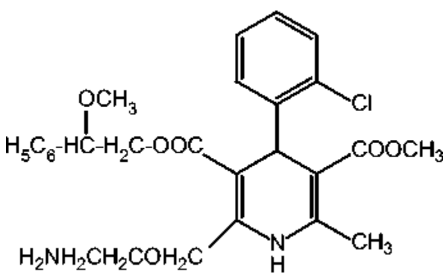
iii.
Diltiazem



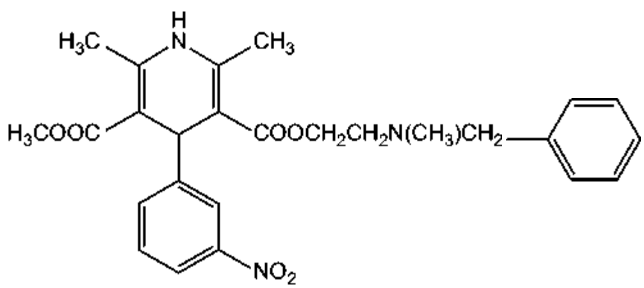
iv.
Felodipină



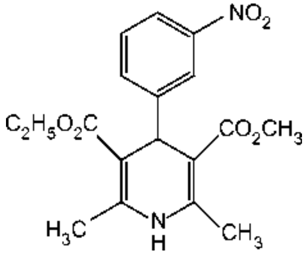
v.
Amlodipină



vi.
Nicardipină



vii. Nitrendipină



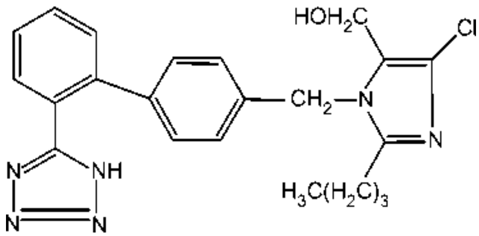
IV. Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină

a. Medicamente care blochează eliberarea de renină - Propranolol.

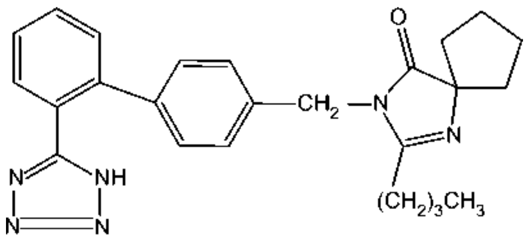
b. Medicamente care inhibă angiotensina II - Saralasin.

c. Medicamente care inhibă receptorii angiotensinei II.

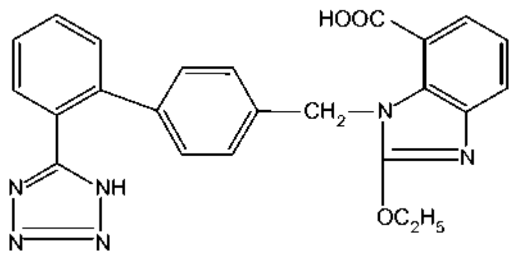
i. Losartan



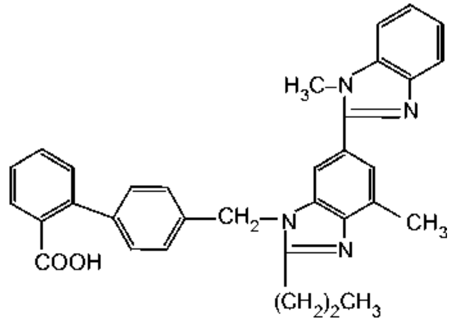
ii. Irbesartan



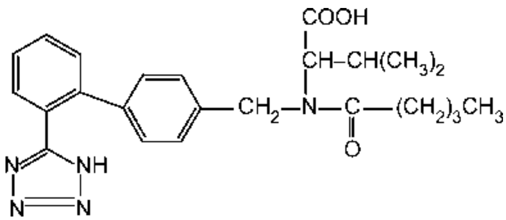
iii.
Candesartan



iv. Telmiesartan



v. Valsartan



d. Medicamente care inhibă aldosteronul - Spironolactona

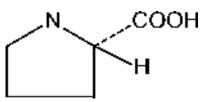
e. inhibitori ai ECA

i. Inhibitori ai ECA care conțin sulfahidril

Captopril

CH 3

HS · H2CHCCO

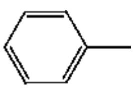


ii. Inhibitori ECA care conțin dicarboxilat

COOR 2 RO

I I 1 II

CH 2 ěCH 2 CNCC Inel
22

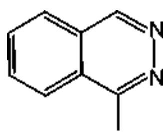


HHH

S. Nr.	Nume	R_1	R_2	Inel
1	Enalapril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	N COOH
2	Enalaprilat	$-CH_3$	–H	N COOH
3	Lisinopril	$-(CH_2)_4NH_2$ –	H	N COOH
4	Ramipril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	H N COOH
5	Quinapril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	H N COOH
6	Trandolapril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	N COOH
7	Spirapril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	SS N
8	Moexipril	$-CH_3$	$-C_2H_5$	H3CO H3CO este N COOH

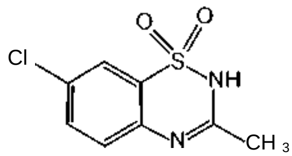
V. Vasodilatatoare

i. Hidralazina

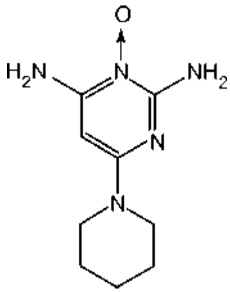


$NHNH_2$

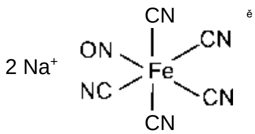
ii.
Diazoxid



iii. Minoxidil



iv. Nitroprusiatul de sodiu



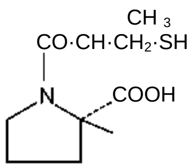
VI. Diverse

Inhibitori MAO - Pargyline, Metyrosine, Pinacidil

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

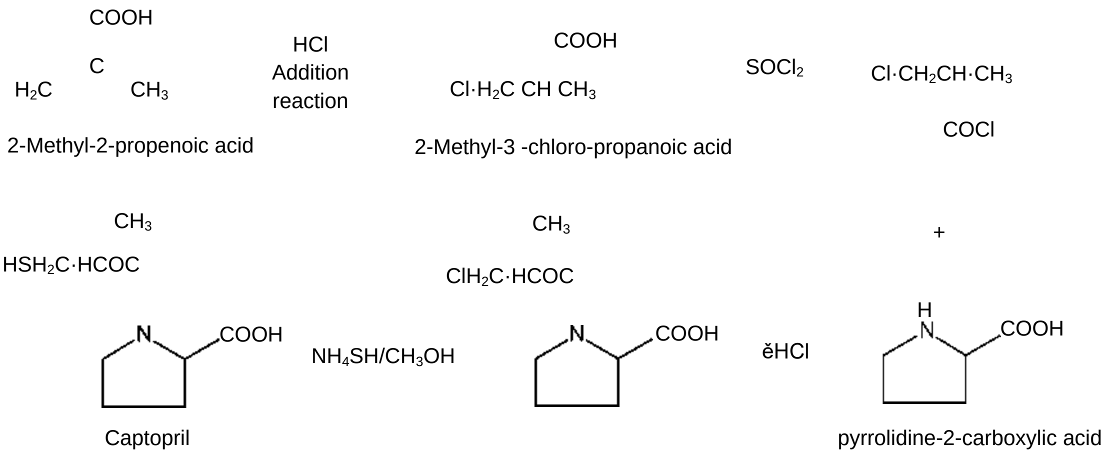
i. Medicamente care acționează asupra sistemului renină-

angiotensină i. Captopril (Aceten, Capotril)



Acid 1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropionil] pirolidin-2-carboxilic

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă și se dizolvă în soluție diluată de hidroxid de sodiu și hidroxid de potasiu. De asemenea, este solubil în apă, clorură de metilen și metanol. Primul inhibitor ACE eficient pe cale orală care a fost comercializat, este aprobat pentru utilizarea în tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, disfuncției ventriculare stângi și post-infarct miocardic.

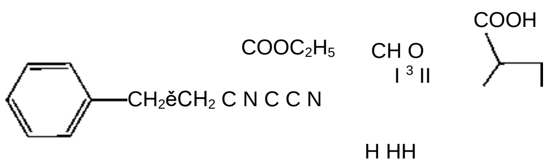
Test: Se dizolvă proba în apă și se titează cu iod 0,05 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise ermetic și ferit de lumină.

Doză: Doza uzuală este de 12,5 sau 25 mg de două ori pe zi.

Forme de dozare: Captopril comprimate BP

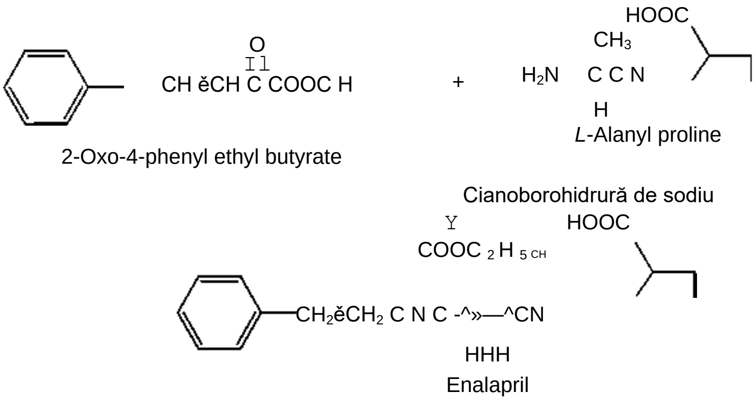
ii. Enalapril (Envas, Enace, Enam, Enapril)



1-[*N* (S)-1-carboxi-3-fenil propil]-L-alanil]-l-prolin-1'-etil ester

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă și se dizolvă în soluții diluate de hidroxizi alcalini, puțin solubilă în apă, liber solubilă în metanol, dar insolubilă în clorură de metilen . Un promedicament este transformat în inhibitorul activ al ECA, enalaprilat. Este indicat pentru utilizarea în tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și disfuncției ventriculare stângi asimptomatice. Produce răspunsuri bune până la excelente la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.

Synthesis



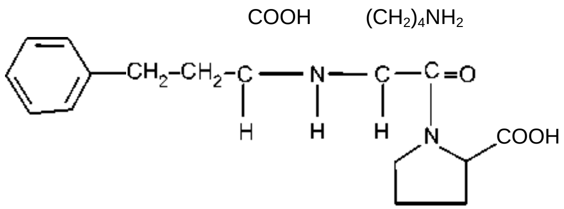
25 3

Test: Se dizolvă proba în apă și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 10-40 mg în una sau două prize divizate pe cale orală.

iii. Lisinopril (Hipril, Lipril, Linvas)



1-[*N*-2-[(S)-1-carboxi-3-fenil propil]-L-lisil]-l-prolină dihidrat

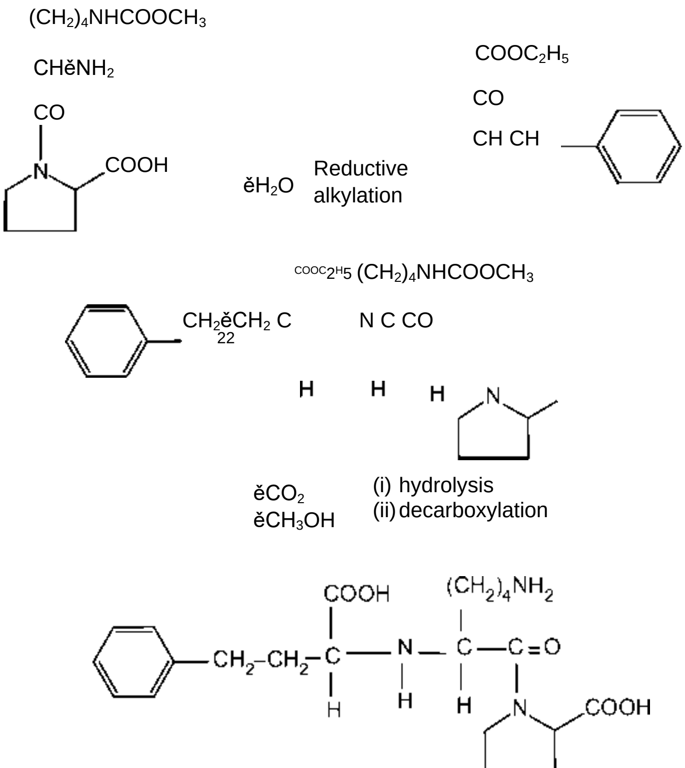
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă și este insolubilă în acetonă și în etanol, solubilă în apă, dar puțin solubilă în metanol. Este utilizat în tratamentul hipertensiunii renovasculare, hipertensiunii arteriale esențiale, maligne, precum și pentru insuficiența cardiacă congestivă ventriculară.

Test: Se dizolvă proba în apă și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doza: Doza uzuala este de 10 mg/zi.

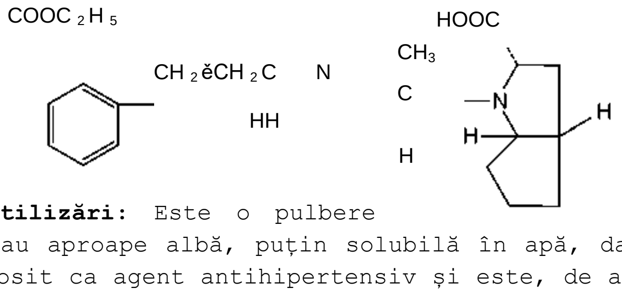
Forme de dozare: Lisinopril comprimate BP

Synthesis



Lisnopril

iv. Ramipril (Hopace, Cardace, Race)



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, puțin solubilă în apă, dar liber solubilă în metanol. Este folosit ca agent antihipertensiv și este, de asemenea, utilizat în tratamentul nefropatiei.

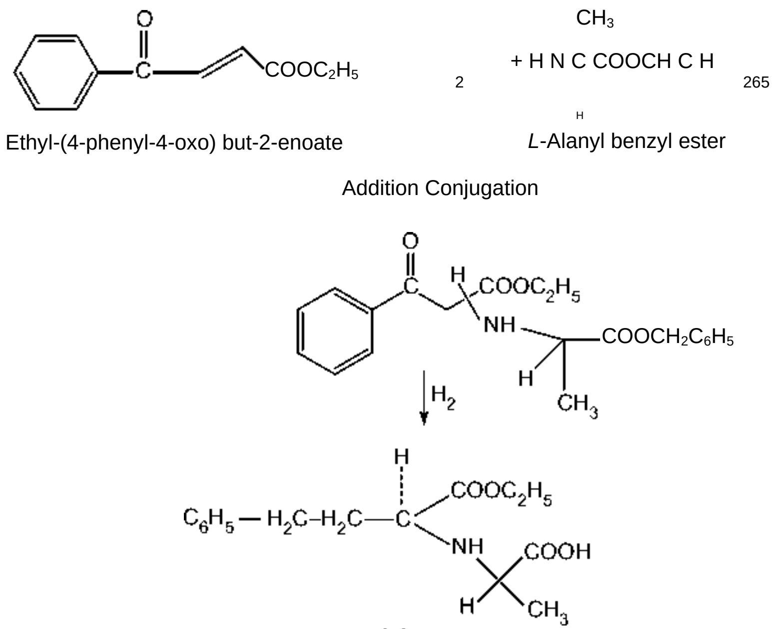
Test: se dizolvă proba în metanol și se adaugă apă. Se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Etapa I : Sinteza compusului A

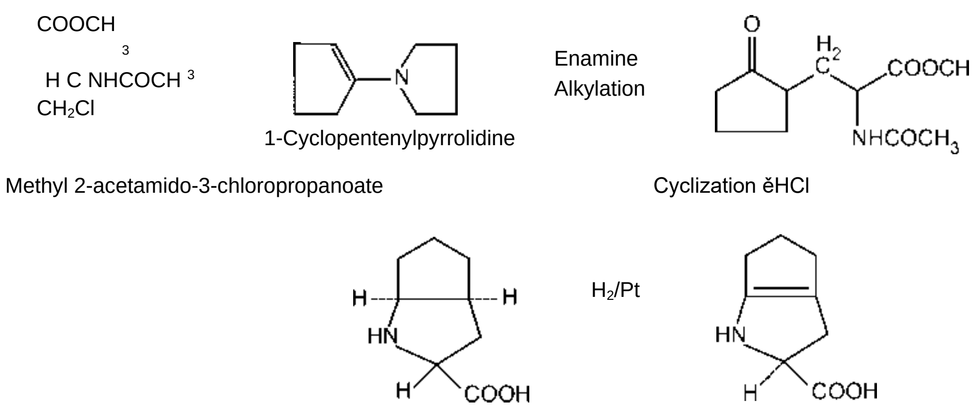
acid (3a *S* ,6a *S*)-octahidrociclopenta[*b*]pirol-2-carboxilic

(B)

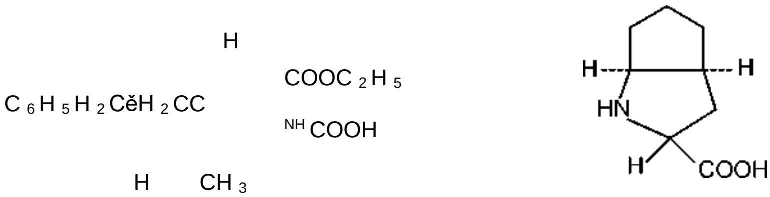


(A)

Step II: Synthesis of compound (3aS,6aS)-Octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-

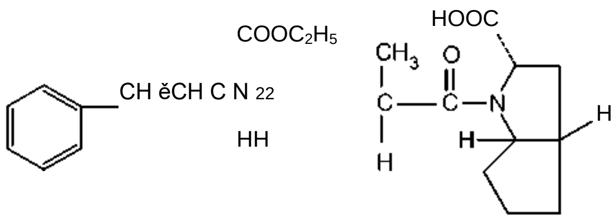


Etapa III : Condensarea produselor din *Etapa I* (A) și *Etapa II* (3aS,6aS)-Acid octahidrociclopenta[b]pirol-2-carboxilic



Ramipril

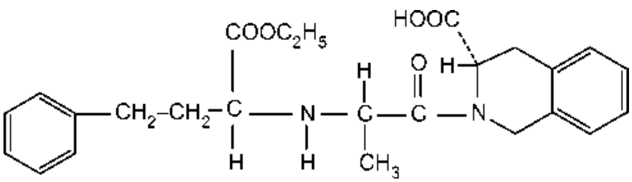
(3a*S*,6a*S*)-Octahydrocyclopenta [*b*]pyrrole-2-carboxylic acid (B)



Doză: Pentru hipertensiune arterială: Adult: Inițial, doza este de 1,25 mg o dată pe zi, administrată la culcare. Întreținere: 2,5-5 mg pe zi, ca doză unică, până la 10 mg pe zi, la nevoie.

Forme de dozare: Ramipril capsule BP, Ramipril tablete BP

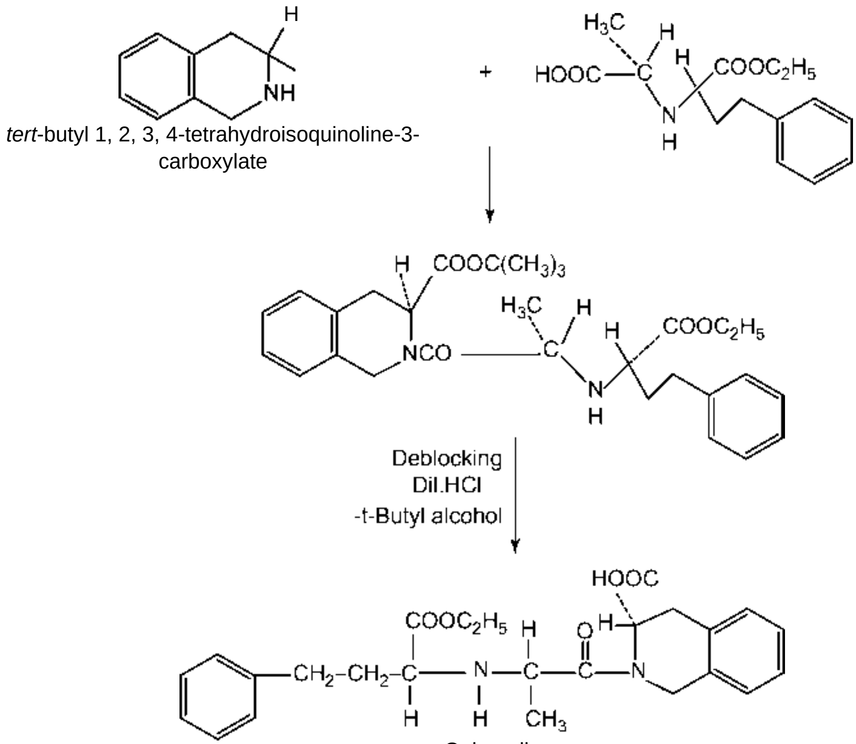
v. Quinapril



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe. Este folosit ca agent antihipertensiv si este folosit si in tratamentul insuficientei cardiace congestive.

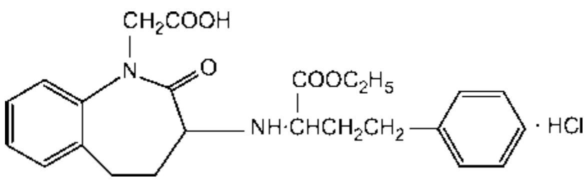
Doză: Doza orală inițială este de 10 mg o dată pe zi.

Synthesis



Quinapril

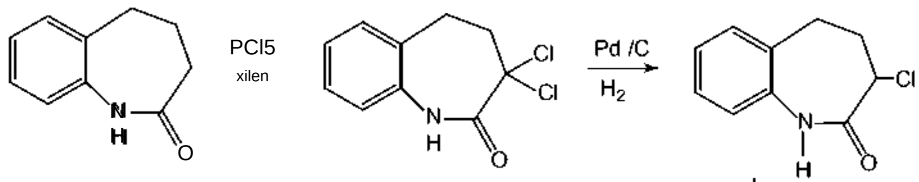
vi. Benazepril (Benace)



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă care este solubilă în apă, etanol sau metanol. Este benefic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Doza: Benazeprilul, administrat la 10 mg/zi este la fel de eficient ca captoprilul la 50 mg/zi, enalaprilul la 20 mg/zi.

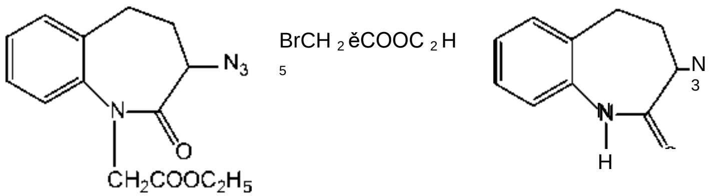
Sinteză



PCl5

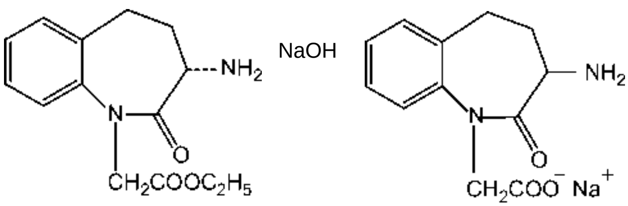
xilen

4,5-dihidro-1 *H* - benzo[*b*]azepin-2(*3H*)-onă



BrCH 2 ěCOOC 2 H 5

Acid tartric Reducere

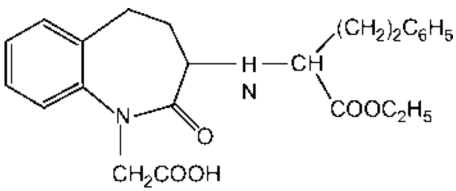


NaOH

OO

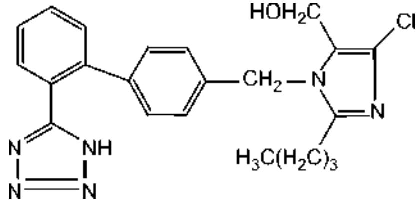
(H)

C 6 H 5 CH 2 CH 2 ěCěCěOC 2 H 5



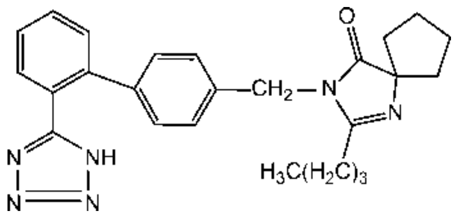
Benazepril

II. Antagonist al angiotensinei II i. Losartan



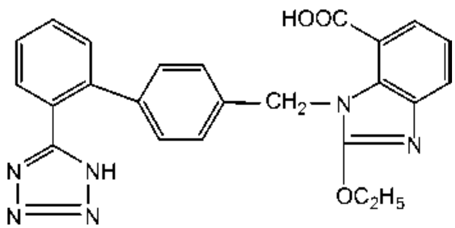
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă care este solubilă în apă, alcool, acetonitril sau 2-butanonă. Este folosit ca agent antihipertensiv și, de asemenea, în tratamentul insuficienței cardiace.

ii. Irbesartan



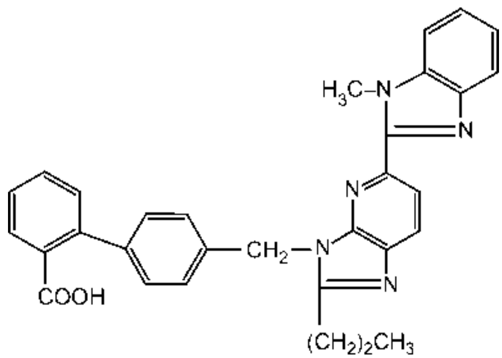
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe care sunt solubile în etanol sau clorură de metilen. Este un antagonist al receptorilor angiotensinei II.

iii. Candesartan



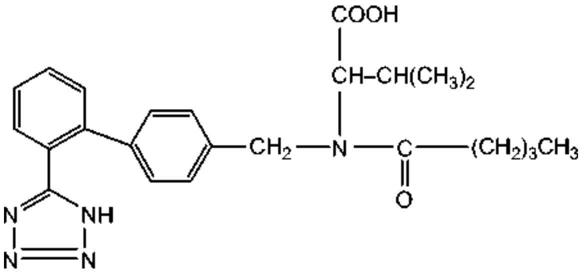
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale incolore și este utilizat ca antagonist al receptorului de angiotensină II.

iv. Telmisartan



Proprietăți și utilizări: Există ca solid alb, insolubil în apă sau în soluții apoase. Este folosit ca agent antihipertensiv.

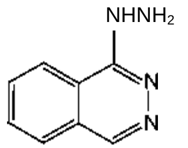
v. Valsartan



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe și este un antagonist nonpeptidic al receptorilor angiotensinei II.

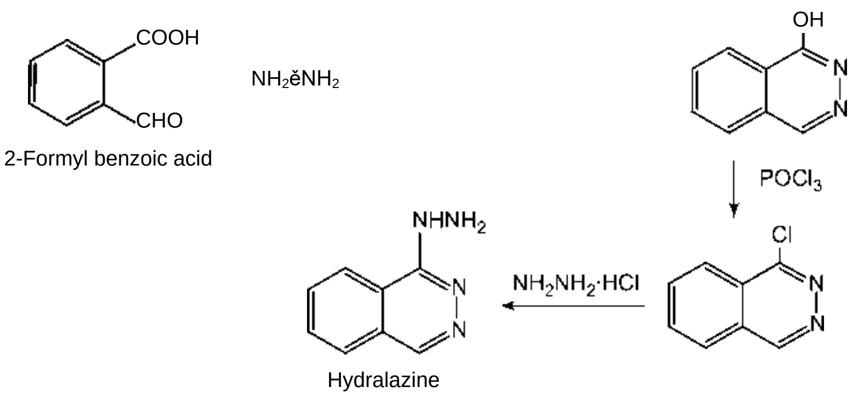
III. Vasodilatatoare

i. Hidralazina (Apresolina)



1-(ftalazin-1-il)hidrazină

Sinteză



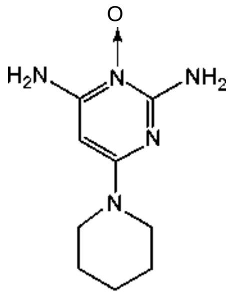
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, care este ușor solubilă în clorură de metilen, dar solubilă în apă și ușor solubilă în alcool. Este unul dintre puținele medicamente care provoacă vasodilatație substanțială în rinichi și crește fluxul plasmatic renal chiar și atunci când tensiunea arterială scade considerabil . Efectele secundare ale tahicardiei și ale palpitațiilor pot precipita atacuri de angină pectorală. Este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale moderate până la severe.

Test: Se dizolvă substanța în apă și se adaugă 35 ml de acid clorhidric. Se titrează cu iodat de potasiu 0,05 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 25 până la 100 mg oral de două ori pe zi; 20 până la 40 mg IV în caz de urgență.

Forme de dozare: Hydralazine HCl injectabil IP, Hydralazine injectabil BP,

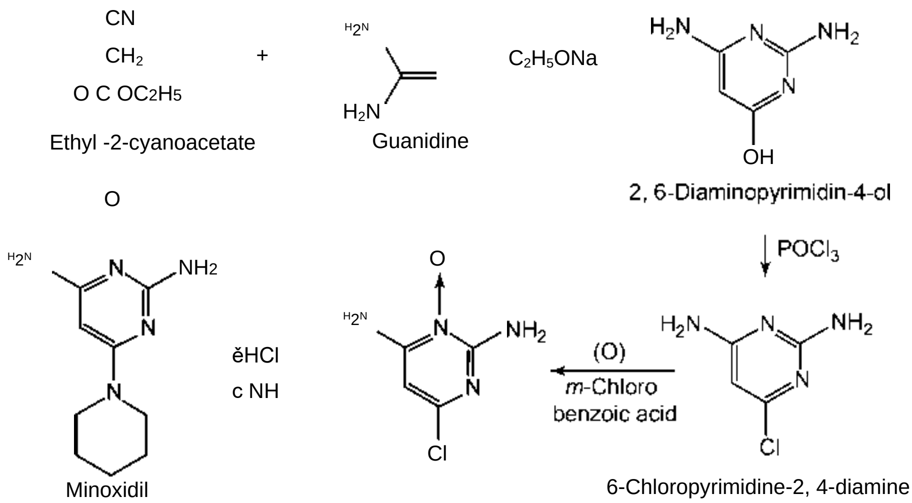


Hydralazine tablete BP

ii. Minoxidil (Mintop, Coverit, Multigain)

2,4-Diamino-6-piperidinopirimidin-3-oxid

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, care este ușor solubilă în apă, solubilă în metanol și în propilenglicol. Minoxidilul, care este un derivat de piperidină pirimidină, relaxează direct mușchiul neted arteriolar și este indicat pacienților cu hipertensiune arterială severă, care nu răspund la alte medicamente. Este folosit ca ultima linie de terapie pentru a trata hipertensiunea esențială moderată până la severă . Este adesea eficient în hipertensiunea refractară în comparație cu toate celelalte terapii. Un efect secundar este creșterea excesivă a părului. În consecință, medicamentul este utilizat local pentru a restabili creșterea părului în alopecia androgenă și

alopecia areata.

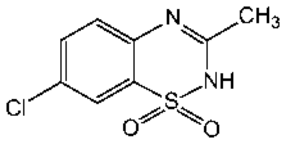
Test: Se dizolvă în acid acetic anhidru și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuala este initial de 5 mg; poate fi crescută la 40 mg/zi.

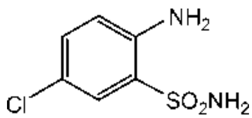
Forme de dozare: Minoxidil aplicare scalp BP

iii. Diazoxid (hiperstat)



7-clor-3-metil- *2H*- 1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioxid

Sinteză

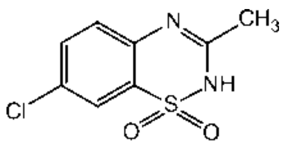


\+ $CH_3C(OC_2H_5)_3$

2-Amino-5-chlorobenzene sulfonamide

Triethyl-*o*-acetate

Ciclizarea ě3C2H5OH



Diazoxide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă și fină care este solubilă în soluții diluate de hidroxizi alcalini, în dimetilformamidă, ușor solubilă în alcool, dar insolubilă în apă. Un vasodilatator puternic, în special pe cale intravenoasă, poate fi utilizat intravenos ca medicament hipotensiv în criza hipertensivă acută. Vasodilatația este în primul rând rezultatul dilatației arteriolare, astfel încât hipotensiunea ortostatică este de obicei minimă. De asemenea, este folosit ca agent antihiperglicemic.

Test: Se dizolvă prin încălzire ușoară într-un amestec de apă și dimetilformamidă. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Doza: Doza uzuală este de 1 mg/kg la fiecare 10 minute

Forme de dozare: Diazoxid Injectable BP, Diazoxide Tablets BP

iv. Nitroprusiatul de sodiu (Nipride)

$Na_2 [Fe(CN)_5NO] . 2H_2O$

Sinteză

$$K_4Fe(CN)_6 \xrightarrow[\text{(ii) NaCO}_3\text{ / Neutralizează}]{\text{(i) 50 \% HNO}_3\text{ / Fierbe}} Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$$

Ferocianura de potasiu

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere sau cristale brun-roșiatice, care sunt liber solubile în apă, dar ușor solubile în alcool. Un vasodilatator periferic puternic cu acțiune directă, acest medicament are un debut imediat al efectului și o durată scurtă de acțiune, prin urmare, este eficient în tratarea urgențelor hipertensive, dar trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă continuă. Efectele secundare ale acestui medicament includ hipotensiune arterială semnificativă și toxicitate cu cianură sau tiocianat.

Test: Se dizolvă substanța în apă și se adaugă acid sulfuric diluat. Se titrează cu azotat de argint 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza: Doza uzuală este de 1 mg/kg/min prin perfuzie IV.

Forme de dozare: nitroprusid de sodiu perfuzie intravenoasă BP

Capitolul 3

Medicamente antiaritmice

INTRODUCERE

Agenții antiaritmici corectează aritmia inimii. Aritmiile cardiace sunt probleme frecvente în practica clinică, apar la până la 25% dintre pacienții tratați cu digitalică, 50% dintre pacienții anesteziați și peste 8% dintre pacienții cu infarct miocardic acut. Mulți factori pot precipita sau exacerba aritmiile, ischemie, hipoxie, anormalități, catozemie, exces de alcalos, catozemie, exces de alcalozitate , expunerea, influențele autonome, toxicitatea medicamentului, supraîntinderea fibrelor cardiace și prezența oricărui țesut bolnav. Cu toate acestea, toate aritmiile rezultă din următoarele:

1. Tulburări în formarea impulsurilor
2. Tulburări în conducerea impulsurilor
3. Sau ambele

Diferitele tipuri de aritmii cardiace sunt următoarele:

1. **Sistolă suplimentară:** bătăi premature din cauza automatismului anormal sau după depolarizare, care decurg din nodul atrioventricular (AV), atriul sau ventriculul.
2. **Tahicardie supraventriculară paroxistică:** Debut brusc al tahicardiei atriale, în principal din cauza tipului de reintrare a circului în interiorul sau în jurul nodului AV.
3. **Flutter atrial:** impuls mai mare și bătaie arterială de până la 200-350/min.
4. **Fibrilația atrială:** fibrele arteriale sunt activate asincron la o rată de 300-550/min.
5. **Tahicardie ventriculară:** este o serie de patru extrasistole ventriculare consecutive. Poate fi aritmie susținută sau nesusținută din cauza secreției din focarul ectopic.
6. **Torsades de pointes:** răsucirea valvelor duce la o sarcină ventriculară

polimorfă și produce complexe asincronice.

7. **Fibrilație ventriculară:** activarea fracționară a ventriculilor care are ca rezultat o concentrație coordonată de fibre cu pierderea funcției de pompare.
8. **Bloc atrio-ventricular:** Se datorează deprimarii conducerii impulsurilor prin nodul AV și fascicul său din cauza influenței vagale și ischemiilor.

CLASIFICARE

Medicamentele antiaritmice sunt clasificate în patru tipuri, în funcţie de proprietăţile lor electrofiziologice. Medicamentele care sunt utilizate pentru aritmii sunt blocantele canalelor de sodiu, potasiu și calciu. Unele au efecte autonome suplimentare sau chiar primare.

Clasa 1: Acestea au acțiune primară asupra Na^+ și K^+ peste membrana celulară.

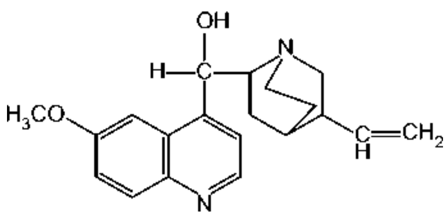
Clasa 2: Acestea au acţiune primară pentru a suprima activitatea ectopică mediată adrenergic.

Clasa 3: Acestea sunt medicamentele care prelungesc repolarizarea. Potenţialul de acţiune este lărgit şi perioada refractară efectivă este mărită.

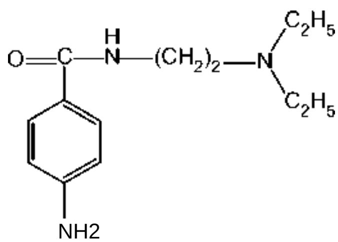
Clasa 4: Acţiunea lor principală este de a inhiba curenţii mediaţi de Ca^{2+}.

Clasa I: Blocarea canalului ionic de sodiu rapid prin scăderea fazei potenţialului de acţiune

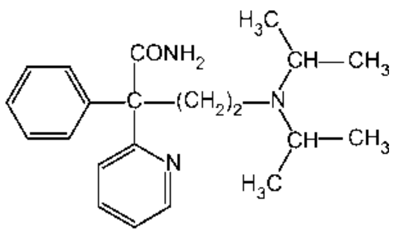
a. Agenți de blocare a canalelor de sodiu moderate până la marcate



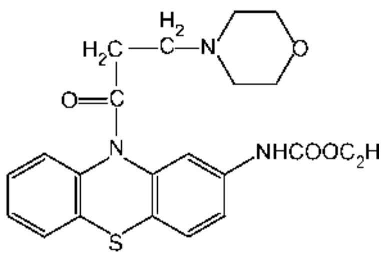
Chinidină



Procainamidă



Disop yramide

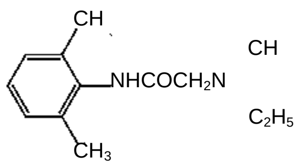


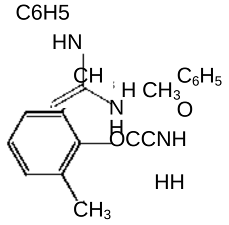
Moricizine

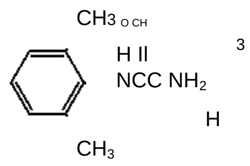


Tiracizine

b. Agenți de blocare a canalelor de sodiu ușoare până la moderate



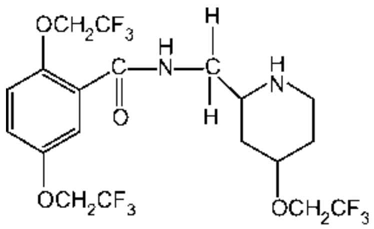


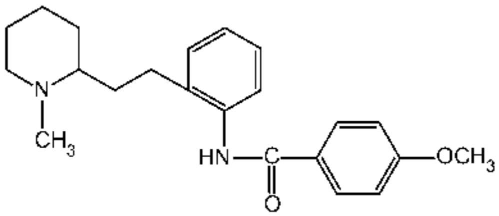


Lid ocaine Mexiletine Tocainide

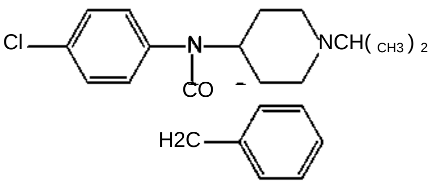
Fenitoină

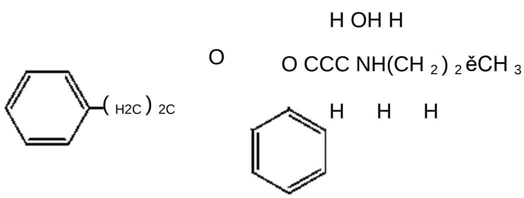
c. Agenți marcați de blocare a canalelor de sodiu



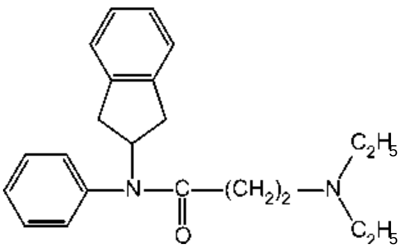


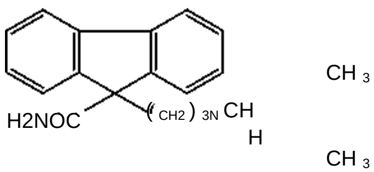
Flecainide Encainide



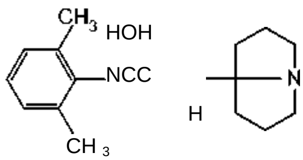


Lorcainide P ropafenonă



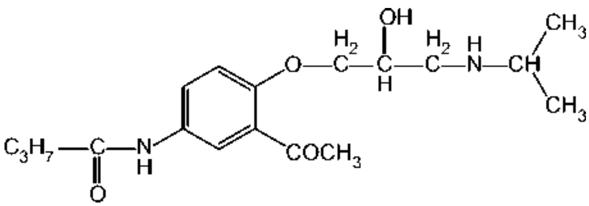


Aprindine Indecainidă

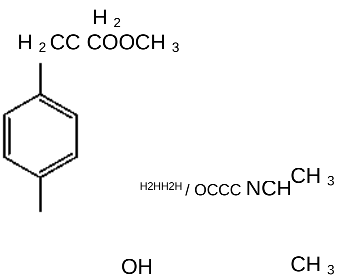


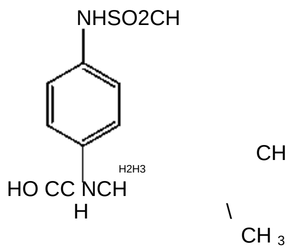
Pilsicainida

Clasa a II-a: antagonişti β şi adrenergici



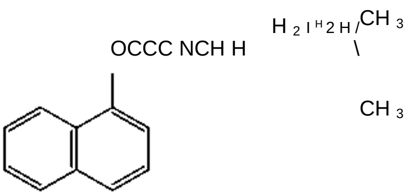
Acebutalol



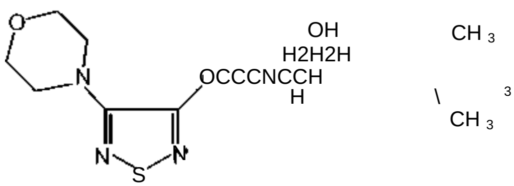


Esmolol Deci

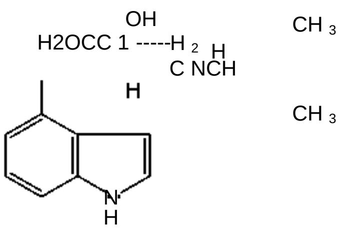
prost



Propranolol

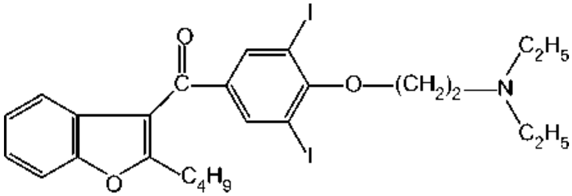


Timolol

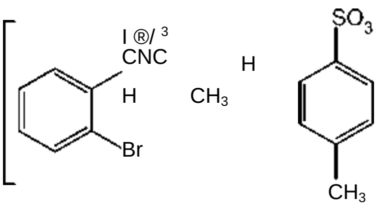


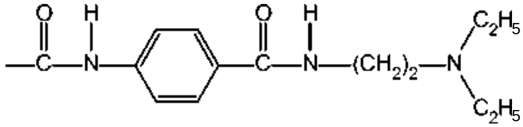
Pindolol

Clasa III: Prelungitoare de repolarizare



Amiodarone





Tosilat de bretiliu

Acecainide

- Dofetilidă
-Ibutilida

Clasa IV: Blocante ale canalelor de calciu

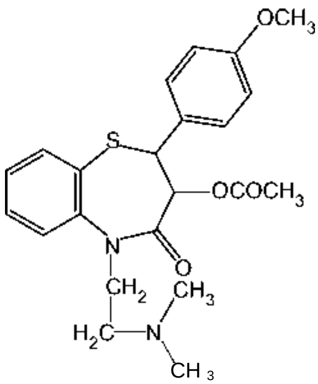
H3COH3CCH3

3 CH CH H 3 OCH 3

H3CO C (CH2) 3N (CH2) 2OCH3

CN

Verapamil



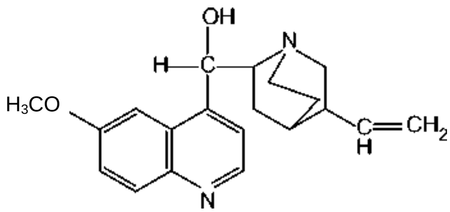
Diltiazem

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

Clasa I: Blocarea canalului ionic de sodiu rapid prin scăderea fazei potenţialului de acţiune

Mod de acțiune: Acești agenți blochează canalele specifice și scad pragul de excitabilitate. Scade viteza de conducere în țesuturile cu răspuns rapid și crește durata QRS. Aceste medicamente inhibă, de asemenea, activitatea declanșată care decurge din întârzierea după depolarizare (DAD) sau timpuriu după depolarizare (EAD) și schimbă dependența de tensiune a recuperării de la inactivare la potențiale mai negative, tinzând astfel să crească refractorii.

eu. a. Agenți de blocare a canalelor de sodiu moderate până la marcate
i. Sulfat de chinidină



(6-Metoxichinolin-4-il)(5-vinilquinuclidin-2-il)metanol

Metabolism: Odată absorbită, chinidina este supusă unui metabolism hepatic de prim pasaj și se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 85%, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 6 ore. Este metabolizat în principal în ficat, iar excreţia renală a medicamentului nemodificat este, de asemenea, semnificativă (10%-50%). Metaboliţii sunt derivaţi hidroxilaţi fie la inelul chinolină prin O-demetilare de primă trecere, fie la inelul chinuclidină prin oxidarea grupării vinil. Acești metaboliți posedă doar aproximativ o treime din activitatea chinidinei.

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă sau ace mătăsoase incolore . Este insolubil în acetonă și ușor solubil în apă, dar solubil în apă clocotită și alcool. Chinidina este un alcaloid izolat din scoarța de chinona. Este un diastereoizomer dextrogiro al chininei. Chinidina este foarte utilă pentru tratamentul pe termen lung al depolarizării premature ventriculare sau pentru prevenirea recidivelor tahicardiei ventriculare după cardioversia acestei aritmii. Chinidina nu trebuie utilizată fără digitalizare prealabilă. Poate provoca chinonism, caracterizat prin pierderea auzului, vărsături și diaree.

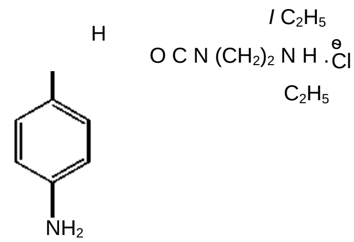
Test: Se dizolvă proba în anhidridă acetică și se titează cu acid percloric 0,1

M, folosind naftolbenzeina ca indicator.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

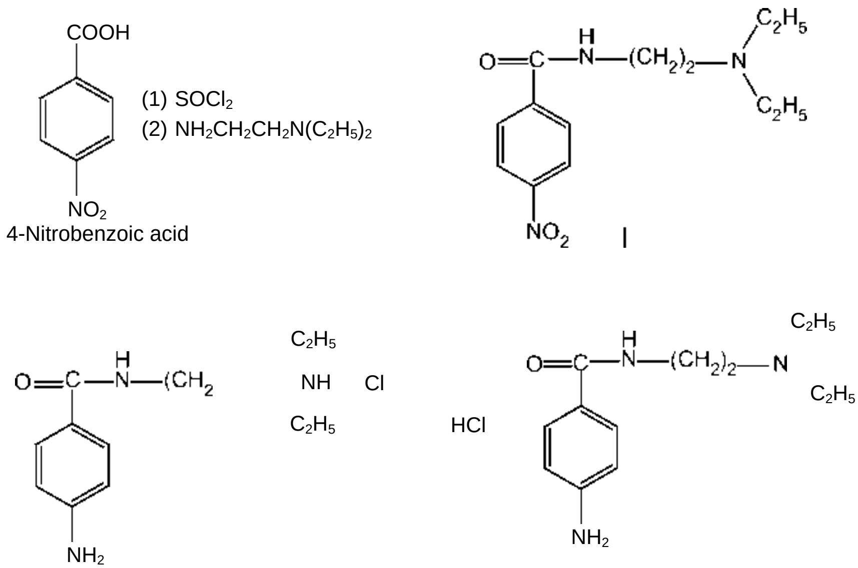
Forme de dozare: tablete de sulfat de chinidină IP, BP, tablete de chinidină HCI IP, diclorhidrat de chinidină IP, tablete de bisulfat de chinidină IP

ii. Procainamidă HCI (Pronestyl)



p-Amino-*N*-(2-dimethylaminoethyl) benzamide

Synthesis



Procainamide hydrochloride Procainamide

Metabolism: metaboliții procainamidei includ acidul *p*-amino benzoic și *N*-acetil procainamida. Metabolitul acetilat, de asemenea, este un agent antiaritmic activ. Metabolismul este catalizat de *N*-acetil transferaza.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, inodoră și solubilă în apă, alcool, ușor solubilă în cloroform, foarte puțin solubilă în eter. A fost dezvoltat în cursul cercetărilor pentru compuși similari structural cu procaina. De asemenea, este mai stabil în apă decât procaina. Este util în suprimarea aritmiilor de origine ventriculară. De asemenea, este eficient împotriva contracțiilor premature și fibrilațiilor arteriale. Este utilizat în tratamentul miotoniei. De asemenea, este utilizat în tratamentul aritmiilor în sevrajul alcoolului.

Test: Se dizolvă proba în acid clorhidric diluat și se efectuează determinarea

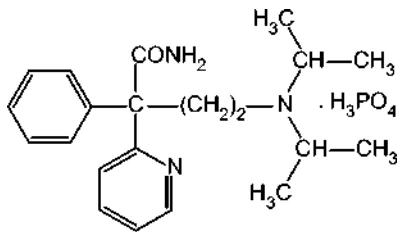
amino-azotului aromatic primar (metoda de diazotizare).

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza : Doza uzuală este de 3 până la 6 g pe cale orală la intervale de 6 până la 8 ore.

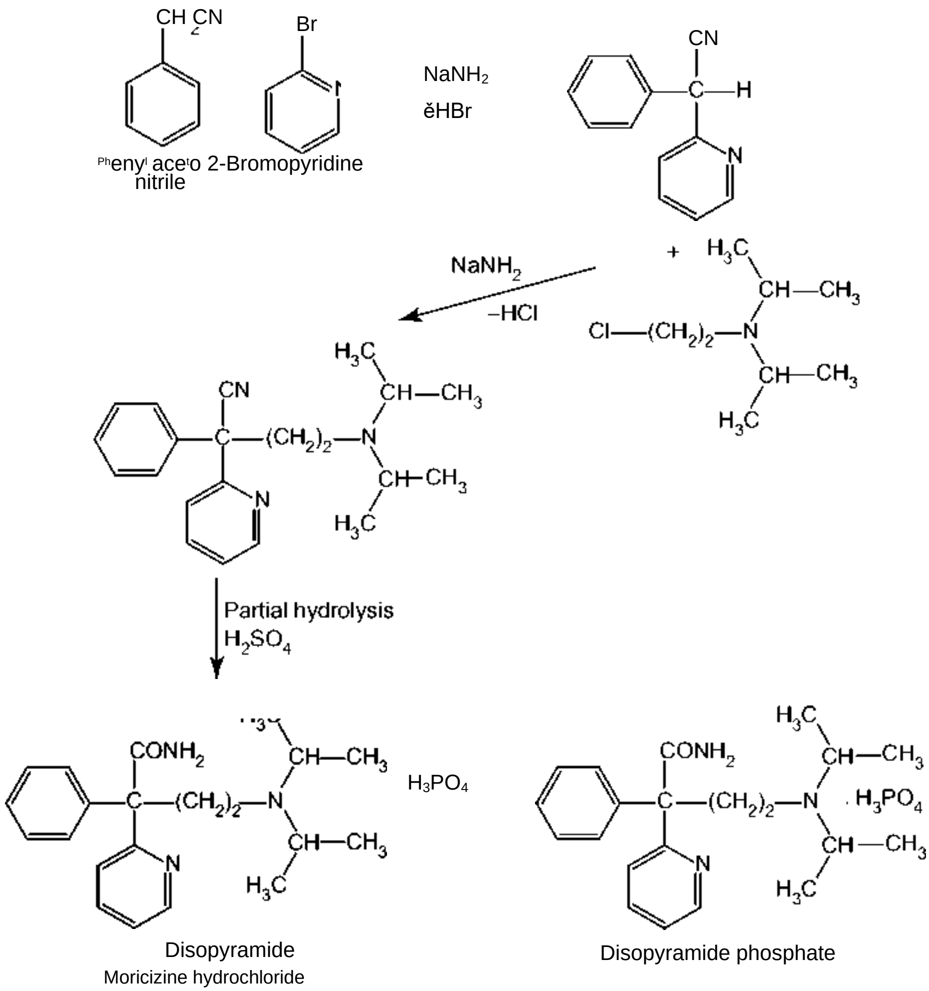
Forme de dozare: Procainamidă injectabilă BP, Procainamidă comprimate BP, Procainamidă HCI injectabilă IP, Procainamidă HCI comprimate IP

iii. Fosfat de disopiramidă (Norpace, Regubeat)



α-[(2-Diisopropylamino)ethyl]-α-phenyl-2-pyridine acetamide

Synthesis



Metabolism: Jumătate din medicament este excretat nemodificat, restul cantității suferă metabolismul hepatic pentru a forma compusul *N -dealchilat.*

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, care este solubilă în apă, puțin solubilă în alcool și insolubilă în clorură de metilen. Folosit ca agent antiaritmic.

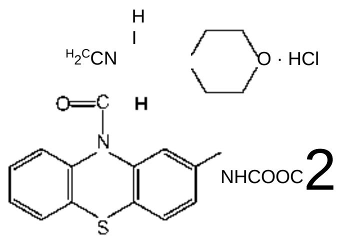
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru și se adaugă indicator de naftolbenzeină. Se titrează cu acid percloric 0,1 M până când culoarea se schimbă de la galben la verde.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza : Doza zilnică totală este de 400–500 mg; 100-150 mg de patru ori/zi.

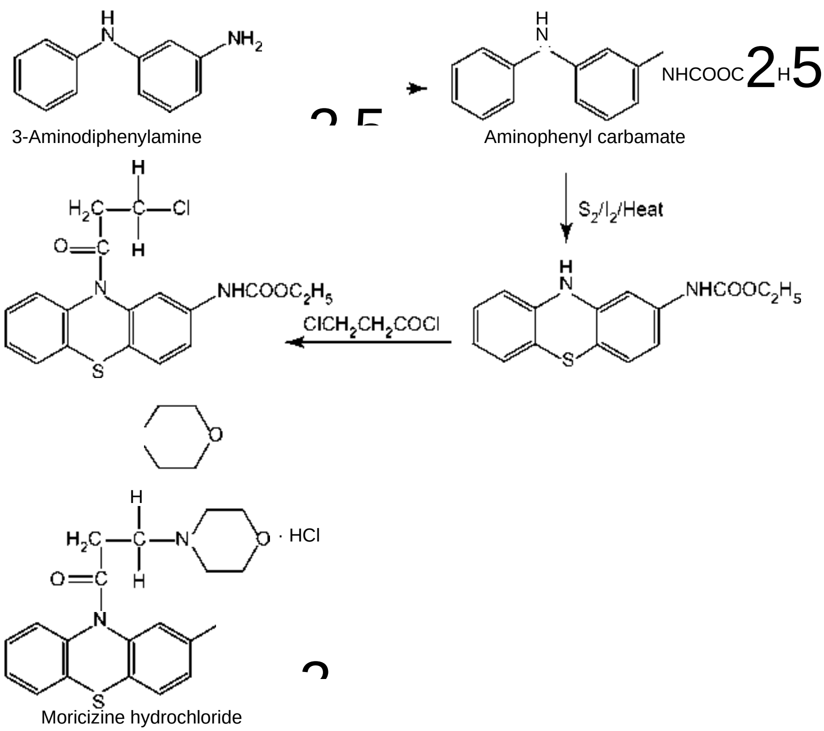
Forme de dozare: capsule de disopiramid fosfat BP

iv. Moricizină HCI (etmozină)



Clorhidrat de etil-10-(3-morfolinopropanoil)-fenotiazin-2-il-carbamat

Sinteză



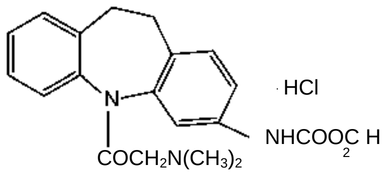
Proprietăți și utilizări: Acestea sunt cristale albe, care sunt solubile în apă sau alcool. Este utilizat în tratamentul aritmiei cardiace.

Doza : Doza uzuală este de 600 mg/zi în trei prize. Rareori provoacă efecte gastrointestinale și SNC.

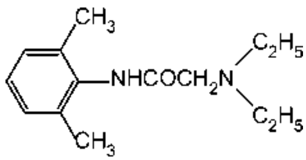
v. Tiracizină HCl

Proprietăți și utilizări: Clorhidratul de tiracizină este un medicament antiaritmic care reduce excitabilitatea celulelor cardiace prin blocarea canalelor rapide de sodiu.

I. b. Blocante ușoare până la moderate ale canalelor de sodiu

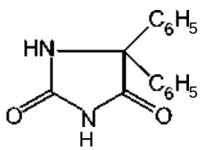


i. Lidocaina



Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în sec. III, „Anestezice locale”.

ii. Fenitoină (Dilantin, Eptoin)



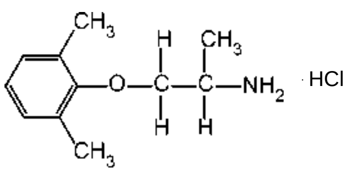
5,5-Difenilimidazolidin-2,4-dionă

Sinteză

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în sec. III, capitolul „Anticovulsivante”.

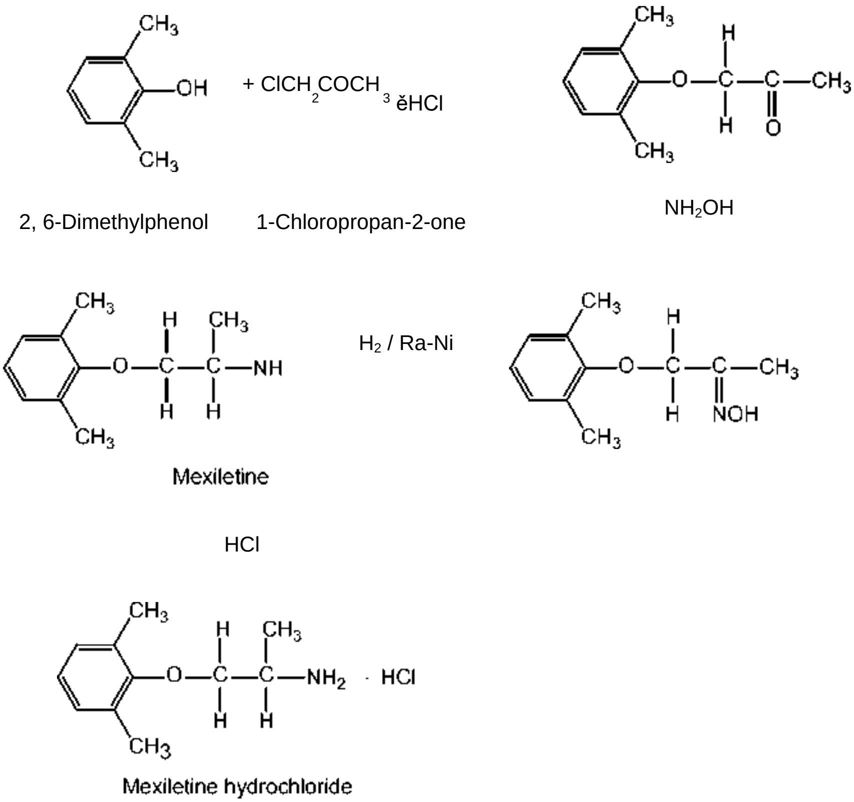
Doza : oral 15 mg/kg prima zi; 7,5 mg/kg în a doua zi, urmat de 300 până la 400 mg pe zi.

iii. Mexiletină HCI



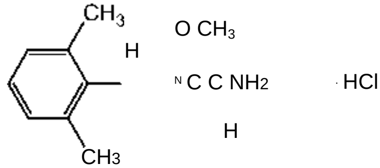
1-(2,6-Dimethylphenoxy)propan-2-amine hydrochloride

synthesis



Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe, care sunt solubile în apă și alcool. Seamănă cu lidocaina deoarece posedă o porțiune xilil, dar este diferit din punct de vedere chimic. Mexiletina este cea mai utilă în suprimarea aritmiilor ventriculare simptomatice.

iv. Tocainidă HCI (Tonocard)

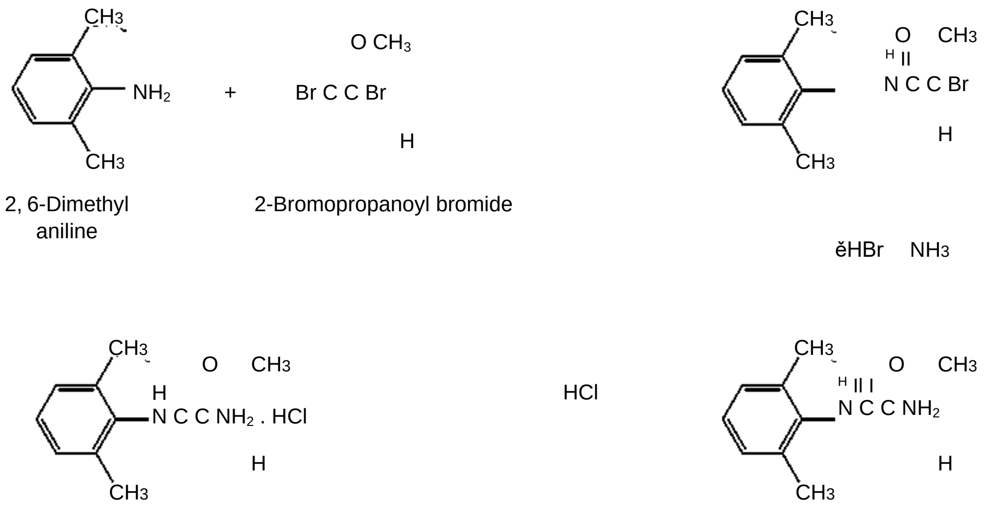


2-amino- *N*- (2,6-dimetilfenil)propanamidă

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă, cu gust amar și solubilă în apă sau în alcool . Tocainida este un alt congener al lidocainei și este similar cu mexiletina în proprietățile sale electrofiziologice și acțiunea antiaritmică.

Doza : Doza uzuală este de 400-1200 mg pe cale orală în două sau trei prize divizate.

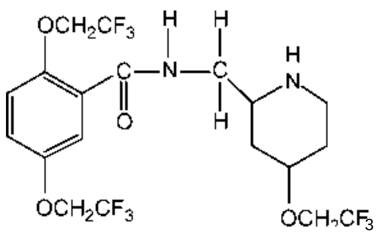
Synthesis



Tocainide hydrochloride

Tocainide

1, c. Marked sodium channel blockers i.Flecainide



2, 5-Bis(2, 2, 2-trifluoretoxi)-N - {(4-[2, 2, 2-trifluoretoxi]piperidin-2-il)metil}benzamidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, foarte higroscopică, solubilă în apă și în etanol, insolubilă în acid clorhidric diluat și solubilă în acid acetic diluat. Flecainida reprezintă primul grup nou de medicamente antiaritmice care conține fluor. Este indicat pentru utilizare la pacienții cu aritmii care pun viața în pericol, cum ar fi tahicardia ventriculară susținută.

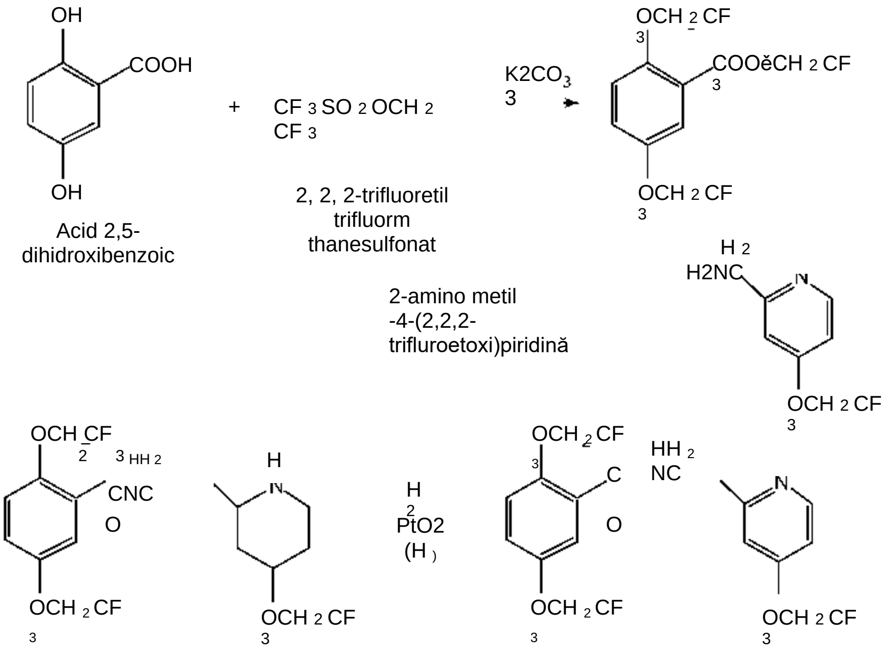
Test: Se dizolvă proba în acid acetic anhidru. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza : Doza uzuală este pe cale orală, 100 mg de două ori pe zi, cu o doză medie zilnică de întreținere de la 200 la 600 mg.

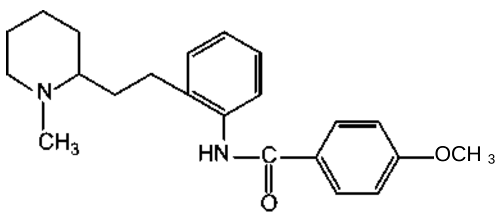
Forme de dozare: Flecainidă injectabilă BP, Flecainidă comprimate BP

Sinteză



Flecainidă

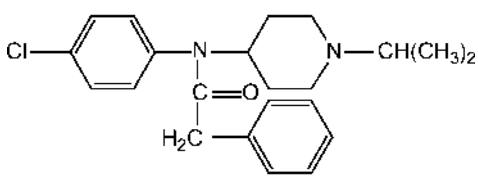
ii. Encainidă HCI



4-metoxi- *N*- (2-(2-(1-metilpiperidin-2-il)etil)fenil)benzamidă

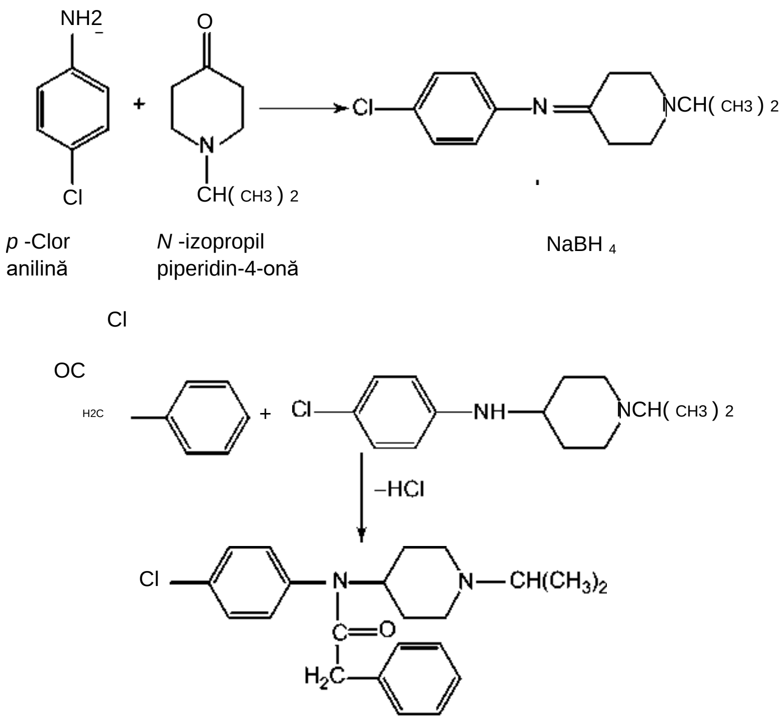
Utilizări: Este utilizat în tratamentul disfuncției cardiace.

iii. Lorcainidă HCI



N- (4-clorfenil)-N- *(* 1-izopropilpiperidin-4-il)-2-fenilacetamidă

Sinteză

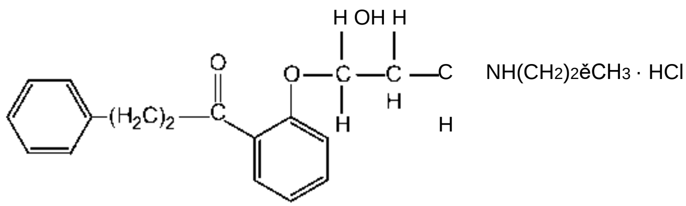


Lorcainide

Proprietăți și utilizări: Lorcainida sa dovedit a fi eficientă în reducerea aritmiilor ventriculare și a tahicardiilor.

Doza : Doza uzuală este de 100 mg, de 2 sau 3 ori/zi.

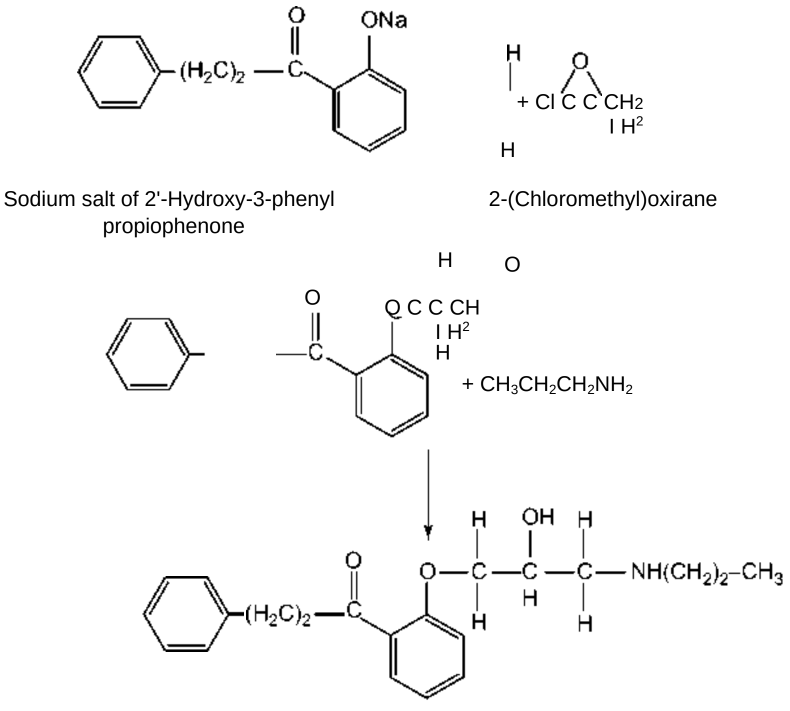
iv. Propafenonă HCI (Rhythmonorm)



(+)2’-(2-hidroxi-3-propilamino propoxi)-3-fenil propiofenonă

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe, care sunt solubile în apă fierbinte și în alcool. Este ușor solubil în apă rece. Este un medicament antiaritmic clasa Ic și conține un centru chiral și este comercializat ca amestec racemic. Amestecul racemic de propafenonă produce efecte care pot fi atribuite atât enantiomerilor (S) cât și (R). Enantiomerii (R) și (S) exercită efecte similare de blocare a canalelor de Na^{+},

Synthesis



Propafenone

enantiomerii (S) produc de asemenea o blocare β-adrenergică. Ca rezultat, se raportează că enantiomerul (S) este de 40 de ori mai puternic decât enantiomerii (R) ca agent antiaritmic. Enantiomerii prezintă, de asemenea, caracteristici de dispoziție stereoselectivă. Enantiomerul (R) este curățat mai rapid. Este util în tahicardiile și tahiaritmiile supraventriculare și ventriculare. Seamănă cu

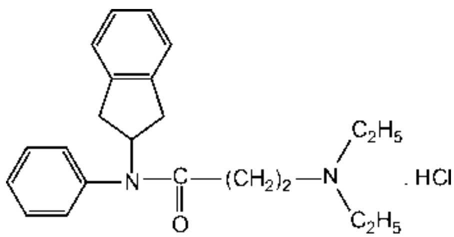
N-(3-Diethylamino propionyl)-*N*-phenyl-2-indanamide hydrochloride

blocanții adrenoceptori β ai ariloxipropanol aminelor.

Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M, se determină potențiometric punctul final.

Doza : Inițial 150 mg de trei ori/zi, care poate fi crescută treptat până la de două ori doza inițială.

v. Aprindină HCI

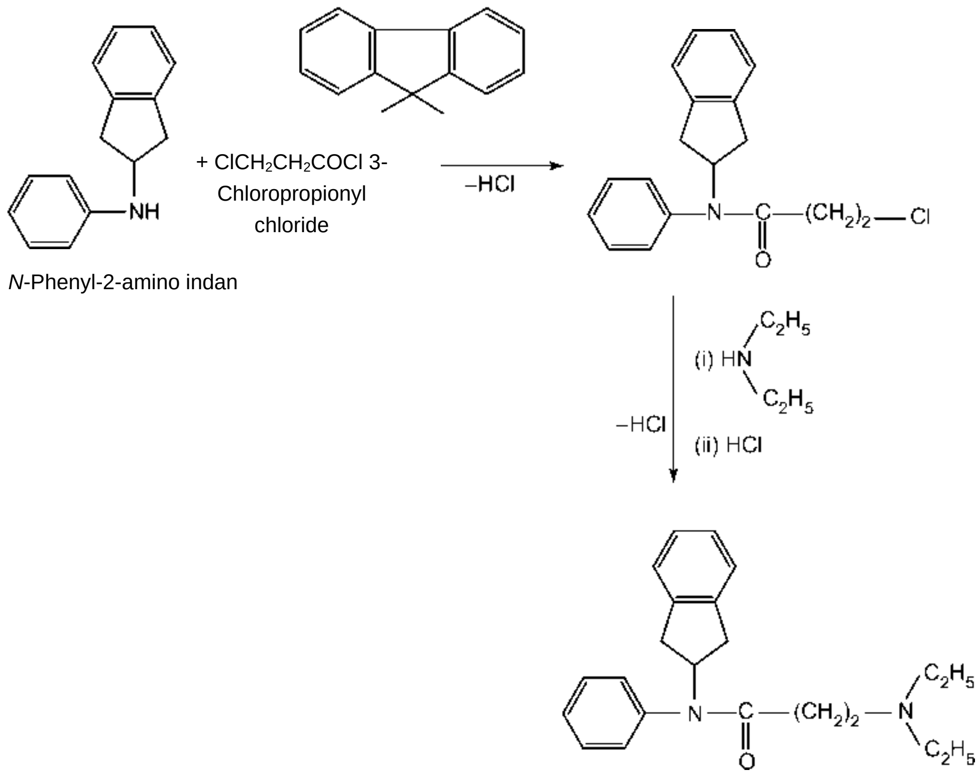


N-(3-Diethylamino propionyl)-*N*-phenyl-2-indanamide hydrochloride

Sinteză

Proprietăți și utilizări: Aprindina este un medicament antiaritmic puternic care poate inversa atât aritmiile supraventriculare, cât și cele ventriculare.

vi. Indecainidă HCI



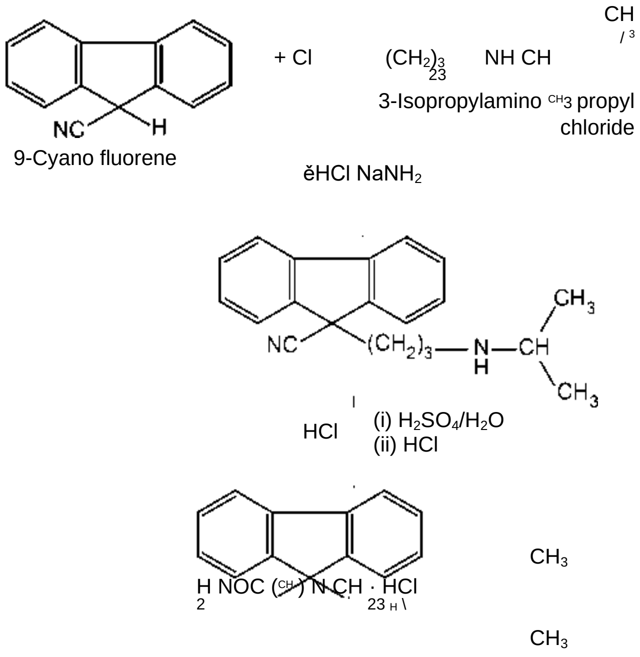
H2NOC (CH2) 3NCH.HCl
2 23 H

CH 3

Clorhidrat de 9-[3-(izopropilamino propil]-fluroren-9-carboxamidă

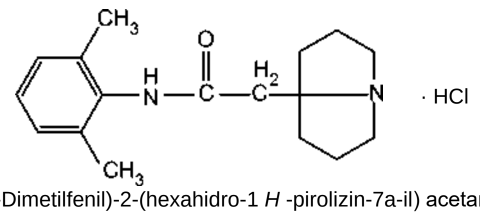
Proprietăți și utilizări: S-a dovedit a fi un medicament antiaritmic foarte eficient și bine tratat pentru suprimarea tahicardiilor ventriculare.

Synthesis



Indecainide hydrochloride

vii. Pilsicainide HCl



N- (2,6-Dimetilfenil)-2-(hexahidro-1 *H* -pirolizin-7a-il) acetamidă

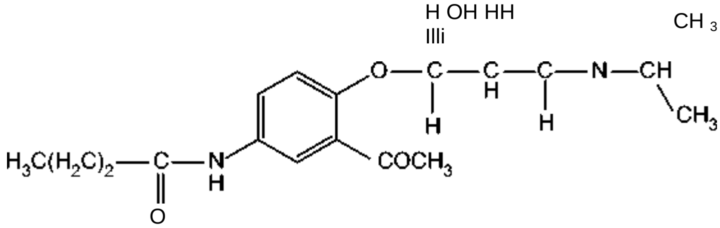
Proprietăți și utilizări: Clorhidratul de pilsicanidă este un nou derivat de pirolizidină lidocaină cu activitate antiaritmică. Este eficient în tratamentul contracției ventriculare premature.

II. β - Blocanți ai receptorilor adrenergici

Mod de acțiune: Acestea sunt medicamentele care mediază acțiunile prin receptorii β . Antagoniştii receptorilor β -adrenergici încetinesc ritmul cardiac şi scad contractilitatea miocardică; acestea prelungesc de asemenea conducerea sistolica si perturba fibrele ventriculare. Dimensiunile ventriculului și consumul de oxigen sunt

a scăzut și, prin urmare, scade ritmul cardiac și presiunea aortică. În vasele de sânge, aceste medicamente reduc eliberarea de noradrenalină de la terminalele simpatice și scad renina din rinichi din cauza blocării receptorilor β .

i. Acebutolol

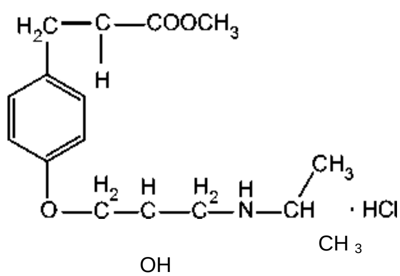


N- (3-acetil-4-(2-hidroxi-3-(izopropilamino)propoxi)fenil)butiramida

Sinteza și profilul medicamentului sunt discutate în sec. IV, „Bolckers adrenergici”

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă până la aproape albă care este solubilă în apă și alcool. Este un blocant selectiv al receptorilor adrenergici $β_1$ și este utilizat pentru controlul bătăilor presiunii ventriculare.

ii. Esmolol HCl (Cardesmo, Neotach) H

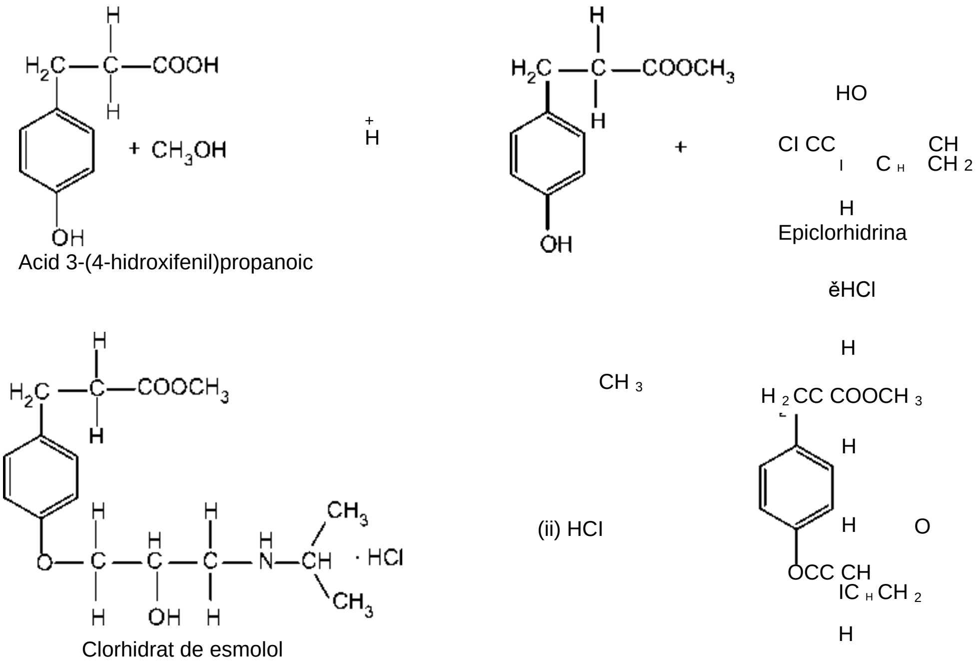


Clorhidrat de 3-(4-(2-hidroxi-3-(izopropilamino)propoxi)fenil)propanoat de metil

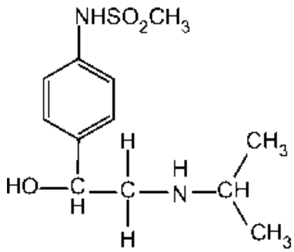
Proprietăți și utilizări: Este disponibil sub formă de cristale albe și este utilizat în tratamentul tahicardiei supraventriculare.

Doza : O doză de încărcare de 500 µg/kg/min este perfuzată timp de 1 minut, urmată de o doză de întreținere de 50 µg/kg/min.

Sinteză



III. Sotalol (Sotagrad)

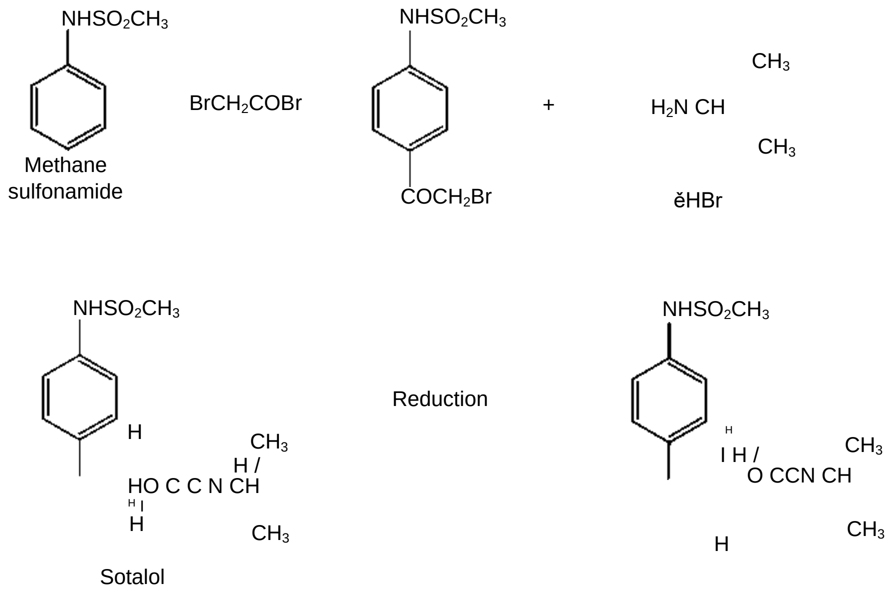


N- (4-(1-hidroxi-2-(izopropilamino)etil)fenil)metan sulfonamidă

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă care este insolubilă în clorură de metilen, dar liber solubilă în apă și în alcool. Conține un centru chiral și este comercializat ca amestec racemic. Datorită enantiomerilor săi, mecanismul său de acțiune se întinde pe două dintre clasele de medicamente antiaritmice. Enantiomerul l (−) are atât un agent β-blocant (clasa II) cât și activitate de blocare a canalelor de potasiu (clasa III). Enantiomerul d (+) are proprietăți de clasa III similare cu cele ale izomerului (−), dar afinitatea sa pentru receptorii β-adrenergici este de 30-60 de ori mai mică. Enantiomerii sotalol produc efecte diferite asupra inimii. Acțiunea de clasa III a d-sotalolului în nodul sinusal este asociată cu încetinirea ritmului cardiac sinusal, în timp ce blocarea β-adrenergică contribuie la scăderea frecvenței cardiace observată cu

l sau d-sotalol. Este eficient atât împotriva aritmiilor supraventriculare, cât și împotriva aritmiilor ventriculare.

Synthesis



Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru și se adaugă anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M, se determină potențiometric punctul final.

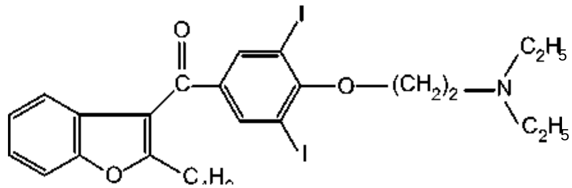
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doza : Doza uzuală este de 80 până la 320 mg de două ori pe zi orală.

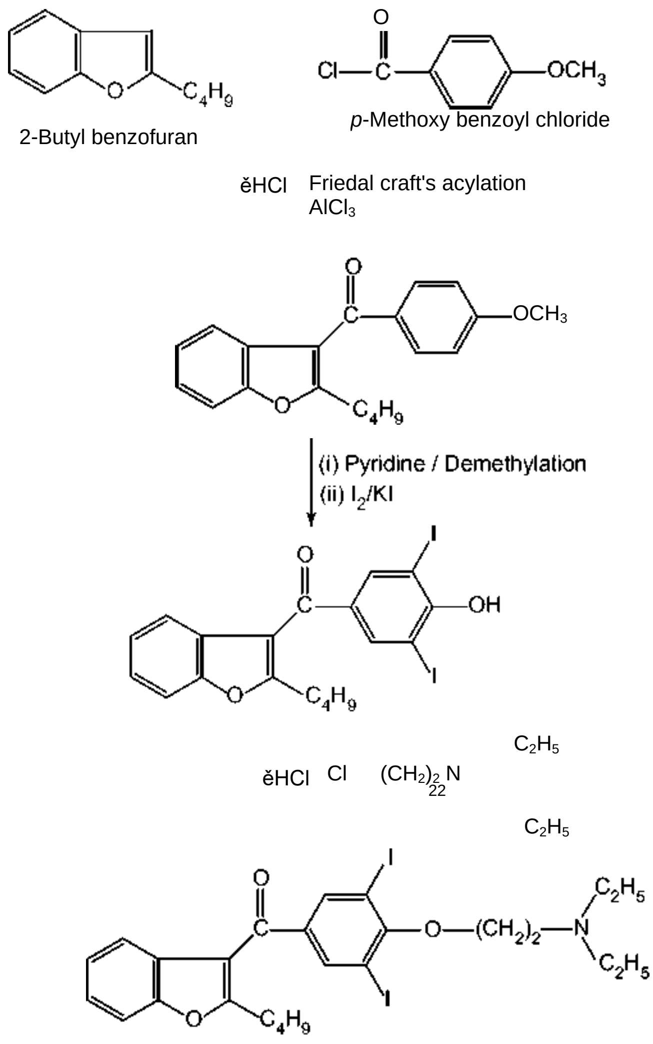
IV. Prelungitori de repolarizare

Mod de acțiune: Efectul de prelungire se datorează în mare parte blocării canalelor K^+, deși curentul Na^+ sporit în interior prelungește, de asemenea, potențialele de acțiune, curentul crescut în interior produce prelungirea QT . Blocul cardiac al canalelor K^+ mărește durata potențialului de acțiune și reduce automatitatea normală.

I. Amiodarona (Cardarone, Aldarone, Amiodar)


O
C
I
I
O
(CH2)2
N
C2H5
C2H5
O

Synthesis



Amiodarone

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină de culoare albă până la crem, care este puțin solubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform. Este un derivat de benzofuran iodat, care este eficient în menținerea ritmurilor la pacienții care au șoc cu curent continuu pentru fibrilație atrială. De asemenea, este folosit ca agent antianginos.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și etanol. Efectuați titrarea potențiometrică folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

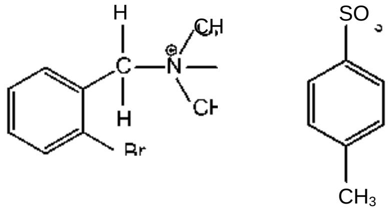
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină

la o temperatură care să nu depășească 30°C.

Doza : Doza uzuală este de 400 mg, alternând cu 600 mg pe zi, timp de 1 până la 3 săptămâni pe cale orală.

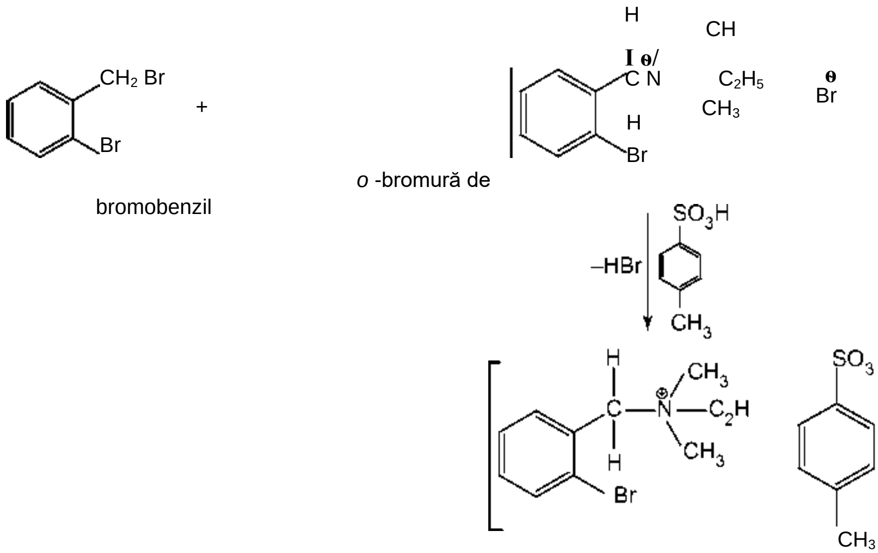
Forme de dozare: Amiodarona infuzie intravenoasa BP, Amiodarona comprimate BP

II. Tosilat de bretiliu



de 2-bromo-1-(*N*-etil- *N*, *N'*-dimetilamino metil benzen cu acid 4-metil benzen sulfonic.

Sinteză



Tosilat de bretiliu

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă și prezintă polimorfism. liber solubil în apă, în etanol și în metanol. Este utilizat ca agent antiadrenergic, antiaritmic și antihipertensiv.

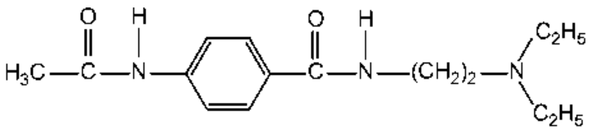
Analiză: Se dizolvă proba în 1,4-dioxan și se titrează cu acid percloric 0,025 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

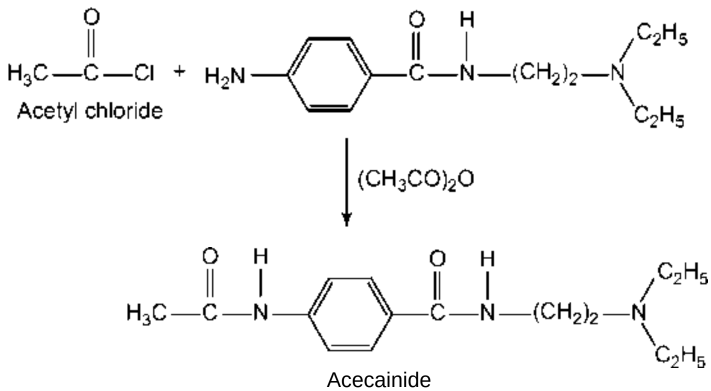
Doză : Administrată prin IM sau prin perfuzie IV lentă de 5 până la 10 mg/kg timp de 10 până la 30 min.

Forme de dozare: Bretylium injectabil BP

III. Acecainidă



Synthesis



Utilizări: este eficient în suprimarea unei varietăți de tratament al aritmiilor ventriculare.

IV. Blocante ale canalelor de calciu
Acest lucru este discutat în detaliu la Antianginoase.

i. Verapamil (Calaptin, Vasopten)

Doza: Doza orală zilnică este de 180 până la 480 mg în cazuri acute, 5 până la 10 mg IV lent timp de 2 minute.

ii. Diltiazem (Dilzem, Angizem, Cardisec)

Doza: Doza uzuală este de 60-90 mg diltiazem, care poate fi administrată la fiecare 6 ore pentru controlul profilactic împotriva tahicardiei supraventriculare paroxistice.

Capitolul 4

Agenți antihiperlipidemici

INTRODUCERE

Lipidele plasmatice umane sunt transportate în complexul macromolecular și denumite lipoproteine. O serie de tulburări metabolice care implică creșterea oricărei serii de lipoproteine sunt denumite hiperlipoproteinemii sau hiperlipidemii. Cele două sechele clinice majore ale hiperlipoproteinemiei sunt pancreatita acută și ateroscleroza. Lipoproteinele conțin alipoproteine (*apo*). Sângele transportă lipide în peretele arterei care au lipoproteine cu densitate scăzută.

Agenții farmacologici care reduc concentrația lipidelor plasmatice se numesc agenți hipocolestrolemici. O creștere a lipidelor plasmatice, în special a colesterolului, este o caracteristică comună a aterosclerozei , o afecțiune care implică leziuni arteriale, care poate duce la boli cardiace ischemice, infarct miocardic și accidente cerebrovasculare.

Lipidele sunt insolubile în apă și sunt transportate în plasmă sub formă de lipoproteine, o creștere a concentrației plasmatice a acestor substanțe se numește hiperlipidemie sau hiperlipoproteinemie. Lipoproteinele sunt formate dintr-un nucleu central de lipide hidrofobe (trigliceride sau colesterilesteri) încapsulate într-un strat mai hidrofil de substanțe polare - fosfolipide, colesterol liber și proteine asociate, adică apoproteine.

Lipoproteinele sunt clasificate în patru tipuri: lipoproteine cu densitate mare (HDL), lipoproteine cu densitate scăzută (LDL), lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și chilomicroni.

Hiperlipoproteinemiile pot fi următoarele:

Primar

1. **Din cauza unui singur defect de genă:** este familial și numit monogen sau genetic.
2. **Genă multiplă:** cauzele legate de alimentație și activitate fizică sunt „poligene” sau multifactoriale.

Secundar

Acestea sunt asociate cu diabetul, mixoedemul, sindromul nefritic, alcoolismul cronic și medicamentele (corticosteroizi , contraceptive orale, beta- blocante) etc. La nivel global, în sânge, purtătorul principal al plasmei sunt esterii de colesterol și lipoproteinele cu densitate foarte mică. Farmacoterapia actuală include următoarele:

1. HMG CoA reductază (sau 3-hidroxi-3-metil-glutaril- *CoA* reductază sau HMGR) (statine).
2. Sechestranți ai acizilor biliari (rășini).

3. Medicamente care activează lipoprotein lipaza (derivați ai acidului fibric).
4. Medicamente care inhibă lipoliza și sinteza trigliceridelor (acid nicotinic).

Regimul terapeutic combinat este util în următoarele cazuri:

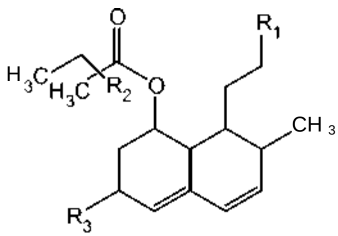
- Când nivelurile de LDL sunt crescute nesemnificativ în timpul tratamentului hipercolesterolemiei cu o rășină.
- Când nivelurile LDL și VLDL sunt ambele crescute inițial.
- Când nivelurile de LDL și VLDL sunt normalizate cu un singur agent.
- Când nivelul crescut de lipoproteine sau deficit de HDL coexistă cu alte hiperlipidemii.

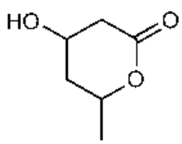
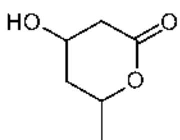
Acidul fibric și sechestranții acizilor biliari sunt utili în tratamentul hiperlipidemiei familiale, dintre care unii sunt intoleranți la niacină. Inhibitorii HMG CoA reductazei și sechestranții acizilor biliari controlează sinergic hipercolesterolemia familială, dar este posibil să nu controleze nivelurile de VLDL la unii pacienți cu hiperlipoproteinemie familială combinată. Niacina și sechestranții acizilor biliari controlează eficient nivelul LDL în timpul terapiei cu rășini a hiperlipoproteinemiei familiale combinate sau a altor tulburări care implică atât niveluri crescute de VLDL, cât și de LDL. Inhibitorii reductazei și ezetimibul sunt utilizați în tratarea hipercolesterolemiei primare și au o anumită utilizare în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote.

CLASIFICARE

Agentii antihipercolestaerolemici actioneaza fie prin reducerea productiei de lipoproteine, fie prin eliminarea acestora din sange.

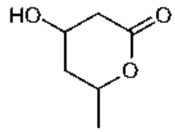
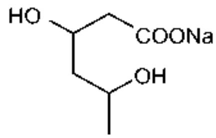
I. HMG CoA - Inhibitori de reductază



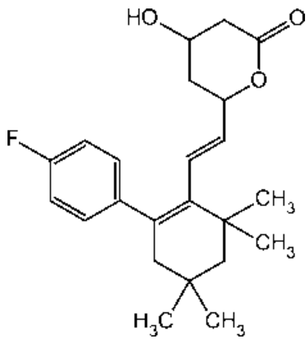
S. No.	Drug	R_1	R_2	R_3
1.	Metastatin		–H	–H
2.	Lovastatin		–H	$-CH_3$

(Continuare)

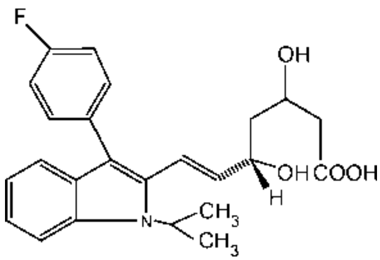
(*Continuare*)

S. No.	Drug	R_1	R_2	R_3
3.	Simvastatin		$-CH_3$	$-CH_3$
4.	Pravastatin		–H	–OH

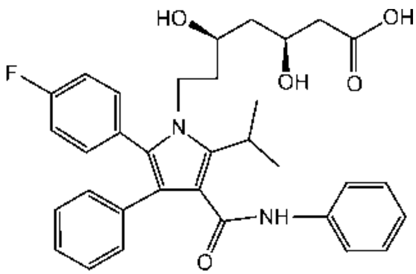
i. Dalvastatina



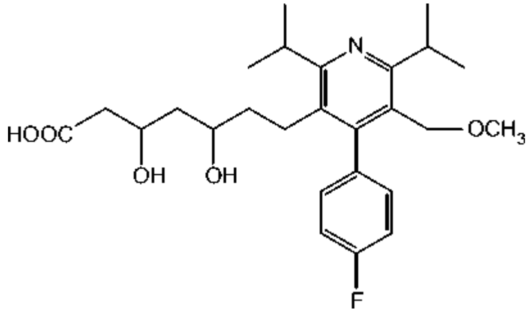
ii. Fluvastatina



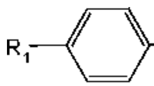
iii. Atorvastatină



iv. Cerivastatina



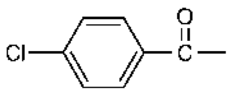
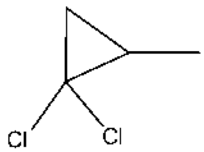
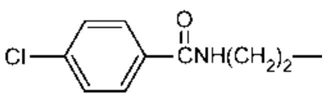
II. Derivați ai acidului fibric



CH_3

OC COOR $_2$

CH_3

S. Nu.	Medicament	R_1	R_2
1.	Clofibrate	–Cl	
2.	Fenofibrate		
3.	Ciprofibrate		
4.	Benzafibrate		

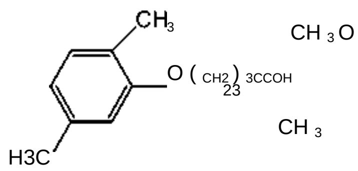
$–C_2H_5$

$–CH(CH_3)_2$

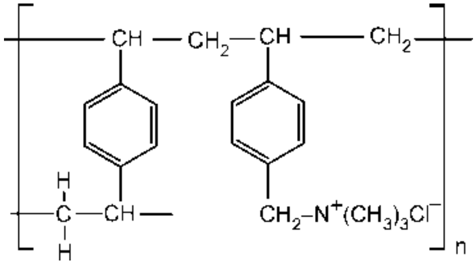
– H

– H

v.
Gemfibrozil



III. Sechestranți ai acizilor biliari i. colestiramină



ii. Colestipol

NCH2CH2 N

CH 2 CH 2

CHOH CHOH

CH 2 CH 2

NCH2CH2 N

n

iii. Berlex

CH CONH

CH 2

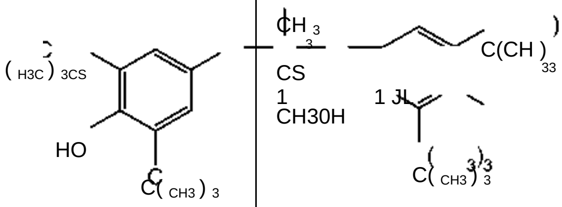
CO

NH (CH2) 3N + (CH3) 3

n

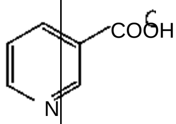
IV. Inhibarea oxidării LDL

i. Probucol



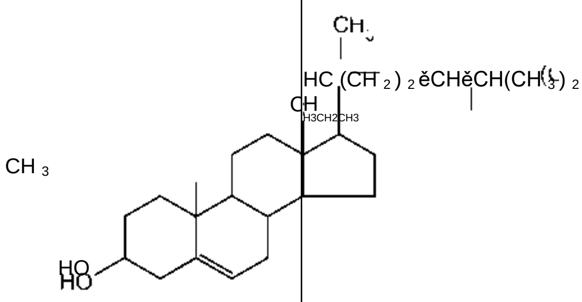
V. Derivat de piridină

i. Acid nicotinic (niacina)

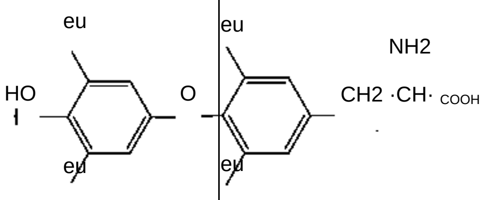


VI. Diverse

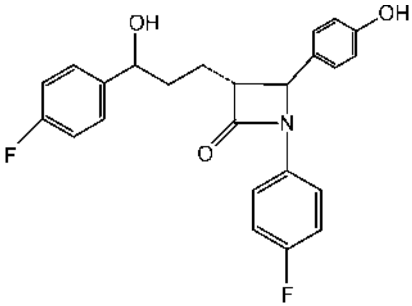
ii. β - S -tosterol



iii. Dextrotiroxina



III. Ezetimib



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Inhibitori ai HMG CoA-reductază

Mod de acțiune: Aceste tipuri de medicamente inhibă competitiv conversia 3-hiroxi-3-metil glutaril coenzymei (HMG CoA) în mevalonat, care este etapa de limitare a vitezei în sinteza colesterolului și are ca rezultat absorbția mediată de receptor și catabolismul lipoproteinelor cu densitate intermediară și lipoproteinei cu densitate foarte joasă.

Sinteza colesterolului

HMG CoA

HO CH 3

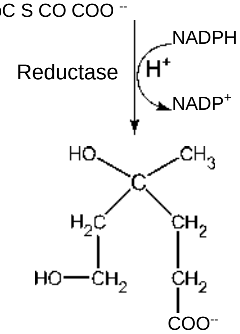
C

H_3C C SCoA

Acetyl CoA

H2CCH2

AoC S CO COO⁻



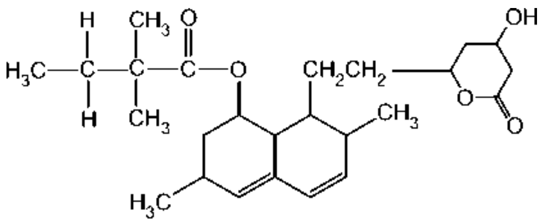
Acidul mevalonic

Colesterolul

Metabolizarea inhibitorilor de HMG CoA-reductază: Lovastatin și simvastain sunt

promedicamente inactive care trebuie să sufere hidroliză in vivo pentru a-și produce efectele. Formele active ale acestor doi compuși, precum și majoritatea HMGRI sunt supuse unui metabolism extins de primă trecere. Izoenzima CYP3A4 este responsabilă de metabolizarea oxidativă a atrovastatinei, lovastatinei și simvastatinei. În cazul atrovastatinei, metaboliţii orto- și para-hidroxilaţi sunt echiactivi cu compusul de bază și contribuie semnificativ la activitatea globală a medicamentelor.

i. Simvastatina (Simvas, Zosta, Siravotin)



Proprietăţi și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, insolubilă în apă, bine solubilă în clorură de metilen și în alcool. Este utilizat ca agent antihiperlipidemic.

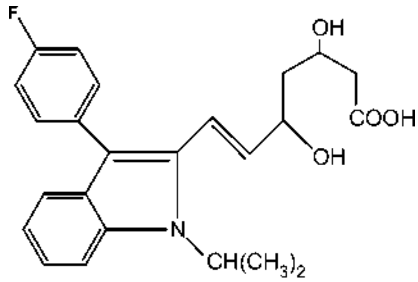
Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise, etanș, sub azot și ferit de lumină.

Doză: Pentru hiperlipidemii: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare: Adult: Iniţial, 10–20 mg/zi, a se administra seara. Poate începe cu 40 mg o dată pe zi la pacienţii cu risc cardiovascular crescut. Pentru pacienţii cu risc cardiovascular moderat, se iniţiază cu 10 mg o dată pe zi, se poate ajusta doza la intervale de 4 săptămâni. Maxim 80 mg/zi.

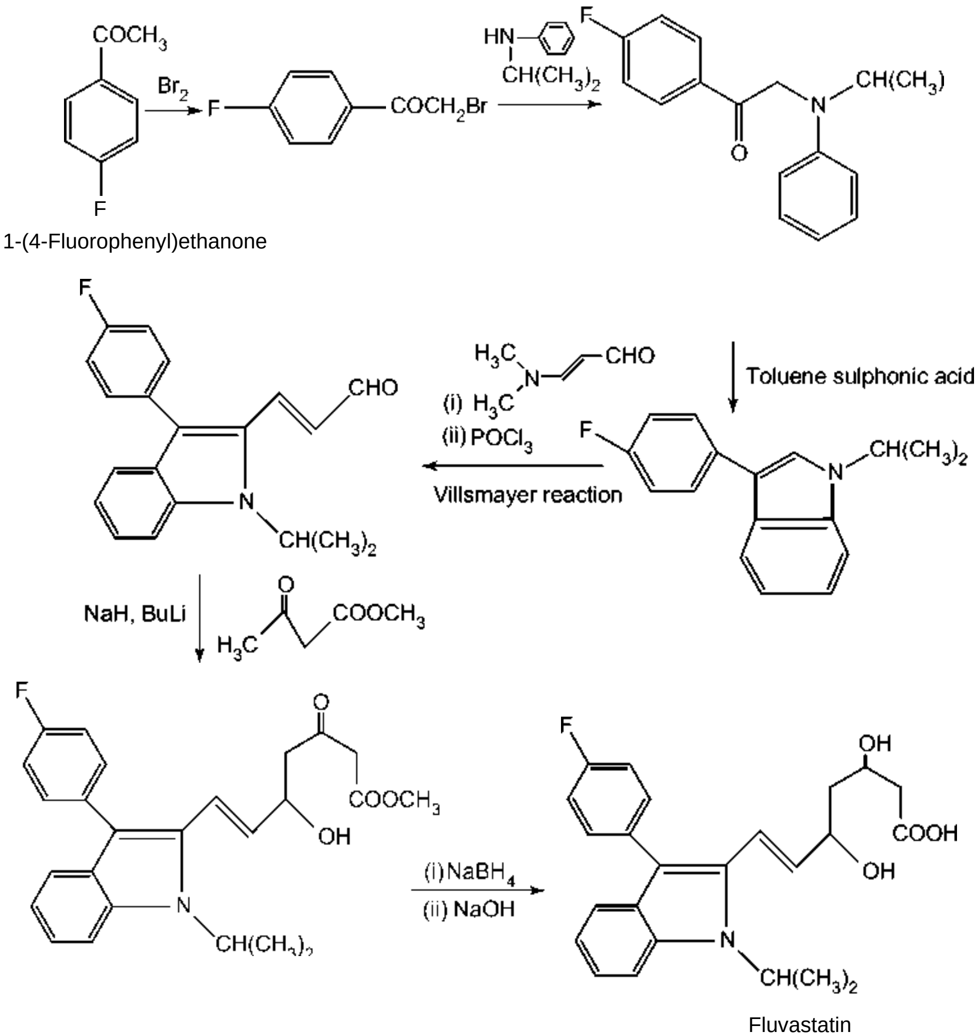
Pentru hipercolesterolemia familială homozigotă: Adult: iniţial, 40 mg o dată pe zi. Poate crește doza la 80 mg pe zi, administrată în trei prize. Copil: 10–17 ani: Iniţial, 10 mg pe zi. Poate crește până la 40 mg pe zi, în funcţie de răspuns.

Forme de dozare: Simvastatină comprimate BP

ii. Fluvastatina


F
OH
COOH
OH
N
CH(CH3)2

Sinteză

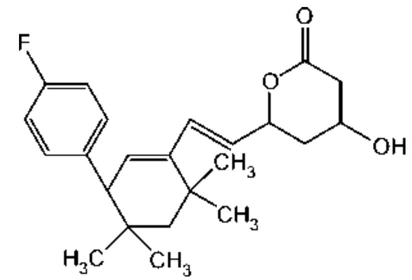


Fluvastatin

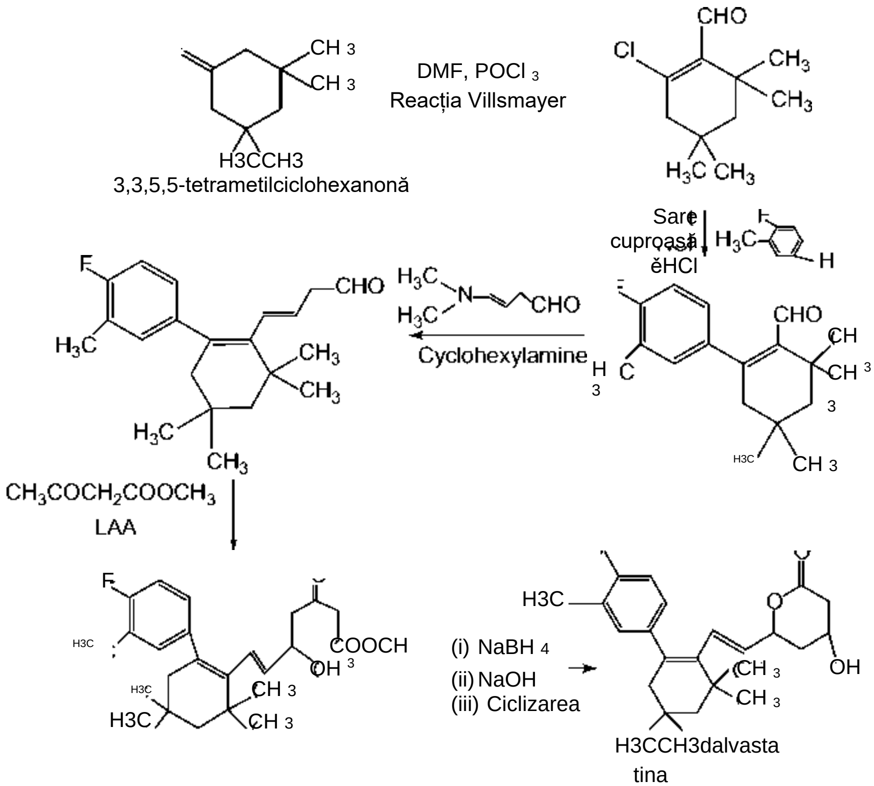
Metabolism: Este metabolizat de izoenzimele CYPC9 și CYP3A4 la metaboliți activi hidroxilați , cu toate acestea, acești metaboliți nu circulă sistematic și nu contribuie la activitatea globală.

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere higroscopică de culoare albă până la galben pal, solubilă în metanol și apă sau etanol. Este utilizat ca agent antihiperlipidemic.

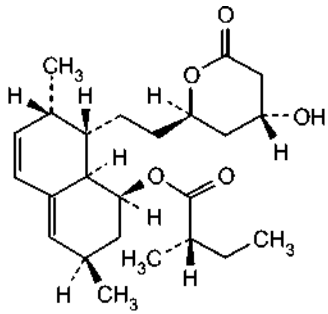
iii.
Dalvastatina



Sinteză



iv. Lovastatină



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, insolubilă în apă, solubilă în acetonă și puțin solubilă în etanol. Utilizat ca inhibitor de HMG Co-A reductază și medicament pentru reglarea lipidelor.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

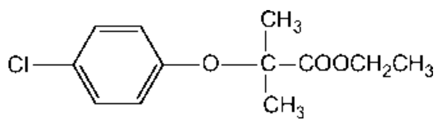
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente bine închise, etanș, sub azot, la o temperatură de 2°C până la 8°C.

II. Derivați ai acidului fibric

Mod de acțiune: Aceste medicamente activează receptori numiți receptori activați de proliferatori de α- peroxizomi, care îmbunătățesc sinteza lipoprotein lipazei și cresc degradarea lipoproteinei cu densitate foarte mică. Acest lucru îmbunătățește și oxidarea acizilor grași.

Metabolizarea fibraților: promedicamentul fenofibrat este supus unei hidrolize rapide pentru a produce acid fenofibric. Acest metabolit activ poate fi apoi metabolizat în continuare prin căi oxidative sau conjugate.

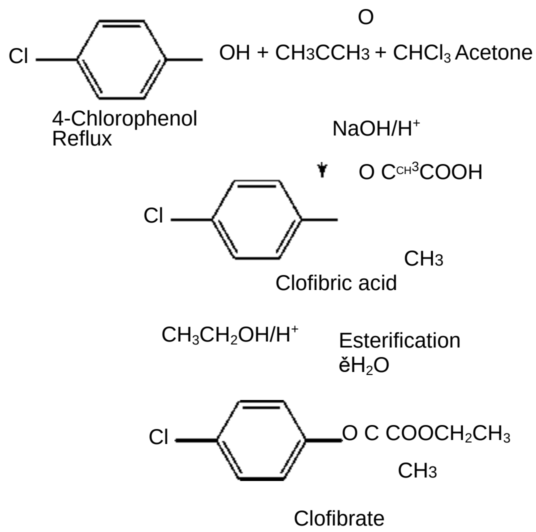
v. Clofibrat



2-(4-clorfenoxi)-2-metilpropinoat de etil

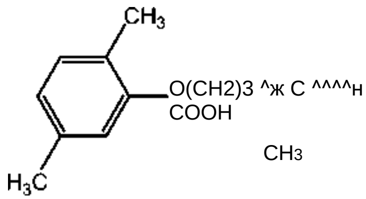
Proprietăți și utilizări: Este un lichid incolor până la galben pal, cu gust acid, insolubil în apă. Este un medicament de elecție în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip III, IV și V.

Synthesis



Forme de dozare: Clofibrat capsule BP

vi. Gemfibrosil (Gempar, Lopid, Normolip)



Acid 5-(2,5-dimetil fenoxi)-2,2-dimetil pentanoic

Metabolism: Este similar cu acidul fenofibric. Poate suferi oxidare sau conjugare. Oxidarea grupării metil aromatice produce hidroximetil și analogi ai acidului carboxilic inactivi. Ca clasă de medicamente, fibrații și analogii lor oxidați sunt excretați în principal sub formă de conjugat glucuronid în urină. Oxidarea necesită izoenzimele CYP3A4. Cu toate acestea, din cauza capacității acestor compuși de a fi conjugați și eliminați fie cu sau fără oxidare, interacțiunea medicamentoasă cu alți compuși care afectează sistemul CYP3A4 sunt mai puțin importante aici decât alte clase de medicamente.

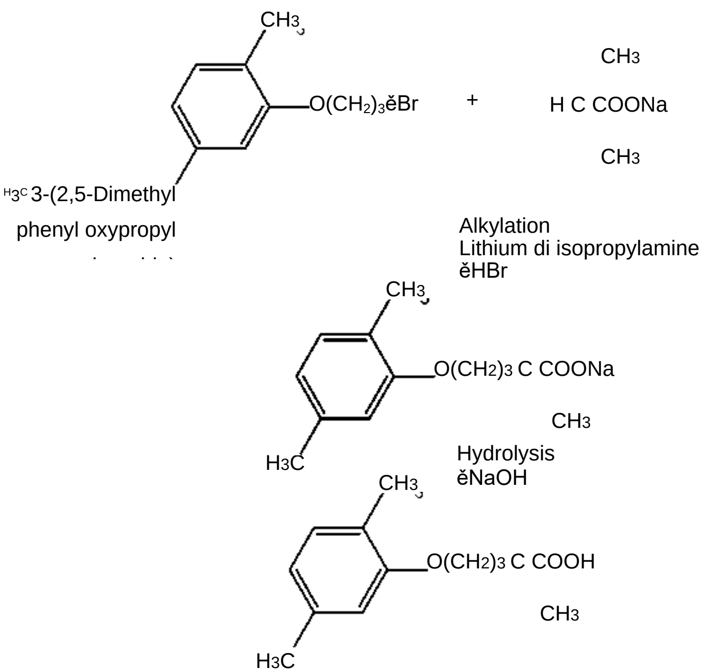
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere ceară și cristalină albă sau aproape albă, insolubilă în apă, solubilă în clorură de metilen, în etanol și în metanol. A fost utilizat pentru prima dată în tratamentul hiperlipoproteemiei la mijlocul anilor 1970. Mecanismul său de acțiune și utilizare sunt similare cu cele ale clofibratului. Este utilizat în tratamentul hiperlipidemiei. De asemenea, este util în hiperlipoproteinemia de tip V.

Test: Se dizolvă proba în metanol, la aceasta se adaugă apă și acid clorhidric 0,1 M și se efectuează titrare potentiometrică, folosind hidroxid de sodiu 0,1 M.

Sinteză

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

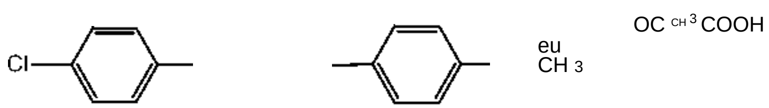
Doză: (doar pentru adulți) 600 mg de două ori pe zi, luate cu 30 de minute înainte de mesele de dimineață și de seară.



Gemfibrosil

Forme de dozare: Gemfibrozil capsule BP, Gemfibrozil tablete BP

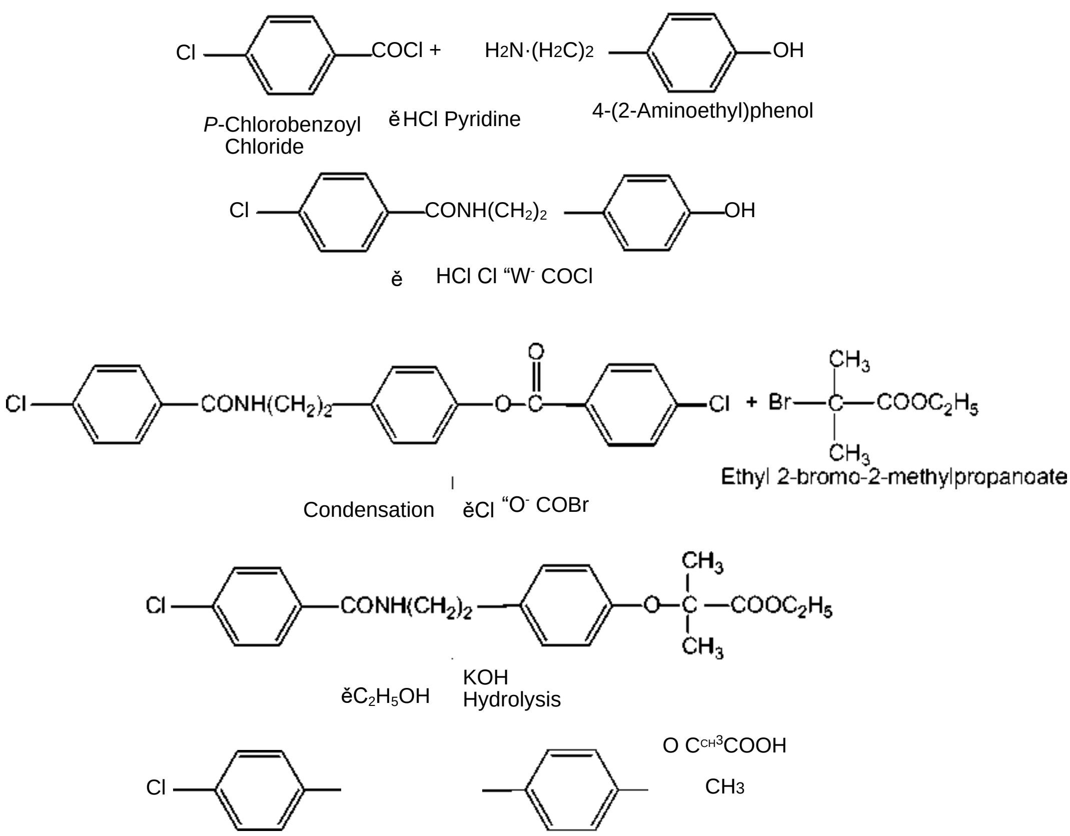
vii. Benzafibrat (Beza-Xl, Bezalip)



Acid 2-[P-[2-(*p* -Clor benzamido) etil] fenoxi]-2-metil propanoic

Proprietăți și utilizări: Benzafibratul este mai puternic decât clofibratul și reduce HDL și LDL într-o măsură mai mare. Este un agent antihiperlipidemic foarte puternic.

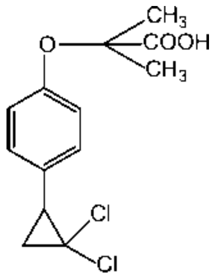
Synthesis



Benzafibrat

Doză: Pentru hiperlipidemii: Adult: 200 mg de trei ori pe zi, poate crește doza treptat în 5-7 zile.
Întreținere: 200 mg de două ori pe zi. Ca preparat cu eliberare modificată: 400 mg pe zi.

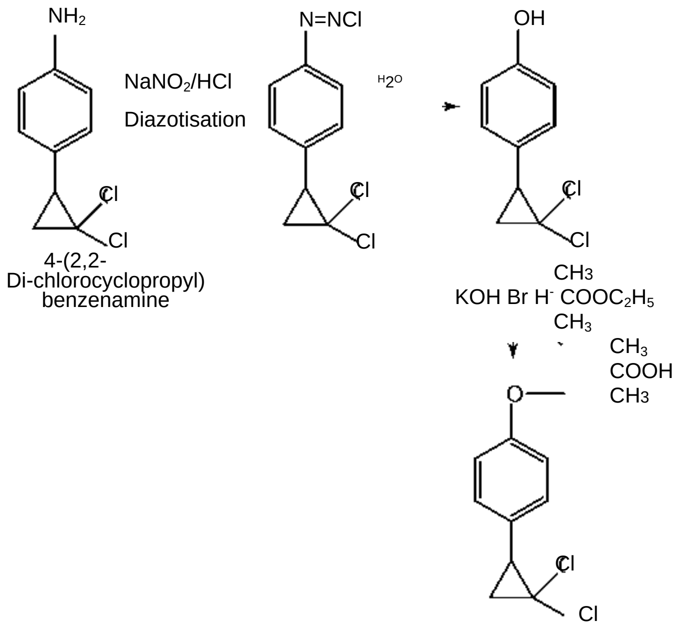
viii. Ciprofibrat



Acid 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metilpropanoic

Sinteză

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau ușor galbenă, insolubilă în apă, solubilă în etanol anhidru și în toluen. Este un agent hipolipemiant mai puternic decât clofibratul, utilizat în tratamentul stărilor hiperlipidemice.

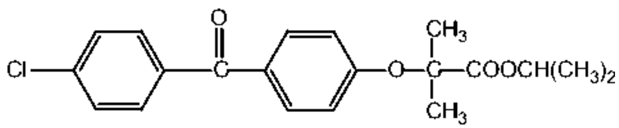


Ciprofibrate

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de apă și etanol anhidru. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

ix. Fenofibrat (Lipicard, Stanlip, Fibral)



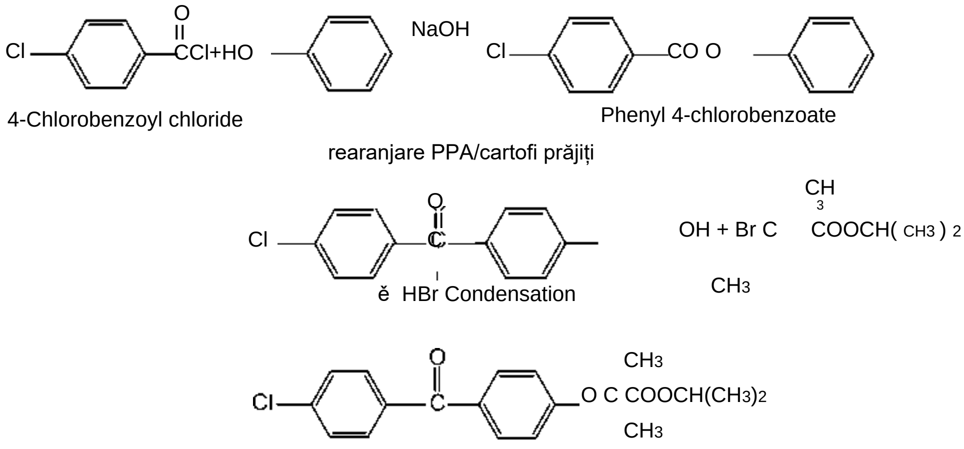
2-(4-(4-Chlorobenzoyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid-1-methyl ethyl ester

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, ușor solubilă în etanol, insolubilă în apă și solubilă în clorură de metilen. Fenofibratul este un agent hipocolesterolemic mai puternic și de scădere a trigliceridelor .

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Synthesis

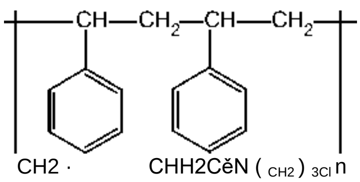


Fenofibrbrate

Doza: Pentru hiperlipidemii: Adulti: Doza depinde de formula utilizata. Pentru micronizate standard pentru mulări: Inițial, 67 mg de trei ori pe zi sau 200 mg o dată pe zi. Pentru formulări nemicronizate: Inițial, 200-300 mg pe zi, în doze divizate. Interval obișnuit: 200-400 mg pe zi. Pentru formulările cu biodisponibilitate îmbunătățită , pot fi utilizate doze între 40 și 160 mg zilnic. Copil: 5 mg/kg pe zi.

III. Sechestranți ai acizilor biliari

i. Rășină de colestiramină



Mod de acțiune: Este un copolimer de stiren cu grupare funcțională divinil benzen și amoniu cuaternar. Rășina este insolubilă în apă, rămâne neschimbată în tractul intestinal, neafectată de enzimele digestive și nu este absorbită. Acestea sunt rășini schimbătoare de ioni de bază, care se leagă de acizii biliari, interferează în circulația enterohepatică și duce la excreția de colesterol în fecale. Acest lucru duce, de asemenea, indirect la metabolismul hepatic îmbunătățit al colesterolului în acizi biliari, astfel încât mai mulți receptori LDL sunt expuși pe celulele hepatice, iar densitatea intermediară a plasmei și lipoproteinele cu densitate foarte scăzută sunt mai mari.

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere fină albă sau aproape albă, și este

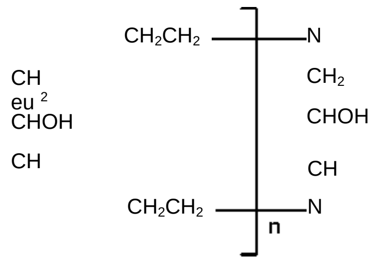
higroscopică, insolubilă în apă, în clorură de metilen și în etanol, folosită ca medicament reglator al lipidelor.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: colestiramină pulbere orală BP

ii. Colestipol



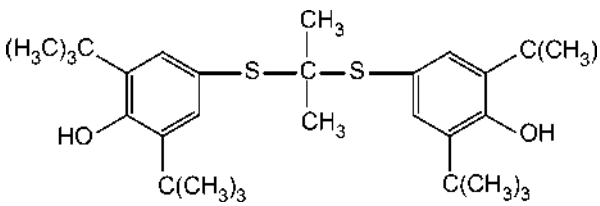
Proprietăți și utilizări: Există sub formă de margele galbene până la portocalii, de natură higroscopică. Se umflă, dar nu se dizolvă în apă și soluții apoase diluate de acizi și alcaline, insolubile în etanol și în diclorm an. Este un copolimer insolubil de dietilen triamină și epiclorhidrina, care conține funcționalități amine secundare și terțiare. Este puternic în reducerea nivelului de colesterol. Este eficient în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip II.

Depozitare: Clorhidratul de colestipol trebuie păstrat în recipiente ermetice.

Forme de dozare: Colestipol granule BP

IV. Inhibitori ai oxidarii LDL

Probucol (Lorelco)

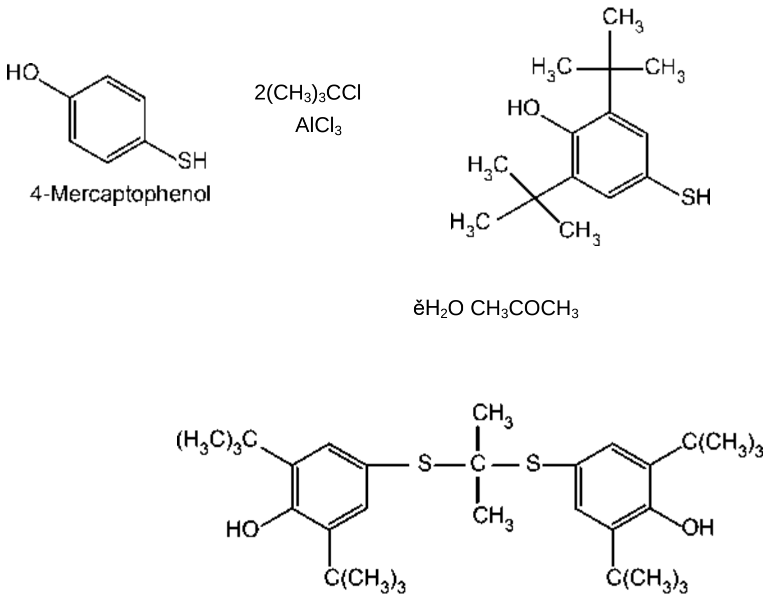


4, 4 ' [Metil etiliden] *bis* (tio) *bis* [2, 6- *bis* (1, 1-dimetiletil)] Fenol

Proprietăți și utilizări: Este un agent chimic care a fost dezvoltat pentru industria plasticului și cauciucului în anii 1960. Probucolul este un agent de scădere a colesterolului mai puternic al unei serii de alchiliden ditiobisfenoli. Este utilizat ca agent antihiperlipoproteinemic.

Doză: Doar adulți: 250-500 mg de două ori pe zi luate cu mesele de dimineață și seara.

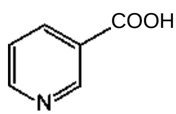
Synthesis



Probucol

V. Pyridine derivatives

1. Nicotinic



Acid piridin-3-carboxilic

Mod de acțiune: Acidul nicotinic inhibă lipoliza trigliceridelor de către lipaza sensibilă la hormoni, ceea ce reduce transportul acizilor grași liberi către ficat și scade sinteza trigliceridelor hepatice. Reducerea sintezei trigliceridelor scade producția de VLDL hepatic.

Metabolism: Acidul nicotinic este o vitamină din complexul B care este transformată în nicotinamidă, NAD $^{+}$ și NADP $^{+}$. Ultimii doi compuși sunt coenzime și sunt necesari pentru reacția de oxidare/reducere într-o varietate de căi biochimice. Acidul nicotinic este metabolizat într-un număr de compuși inactivi, inclusiv acid nicotiniric și derivați *N- metilați.*

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă, cristalină, care se dizolvă în soluții diluate de hidroxizi și carbonați alcalini, solubilă în apă clocotită și

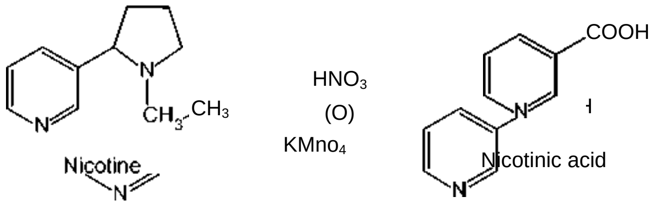
în alcool clocotit, puțin solubilă în apă. Este utilizat ca agent antihiperlipidemic.

Sinteză

Metoda I: Din 3-metil piridină

3-Metilpiridină Nicotinic acid

Metoda II: Din nicotină



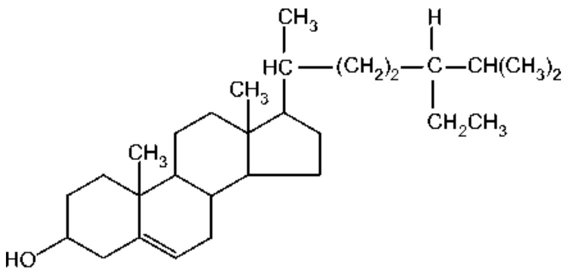
Test: se dizolvă proba în apă și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M, utilizând ca indicator soluția de fenolftaleină. Punctul final este aspectul unei culori roz.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: Tablete de acid nicotinic IP, BP

VI. Agenți diverși

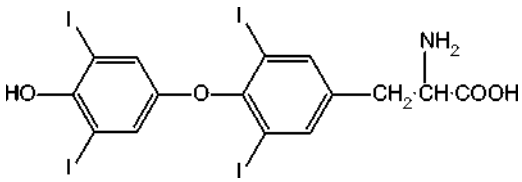
I. β -sitosterol



3-β–stigmast-5-en-3-ol

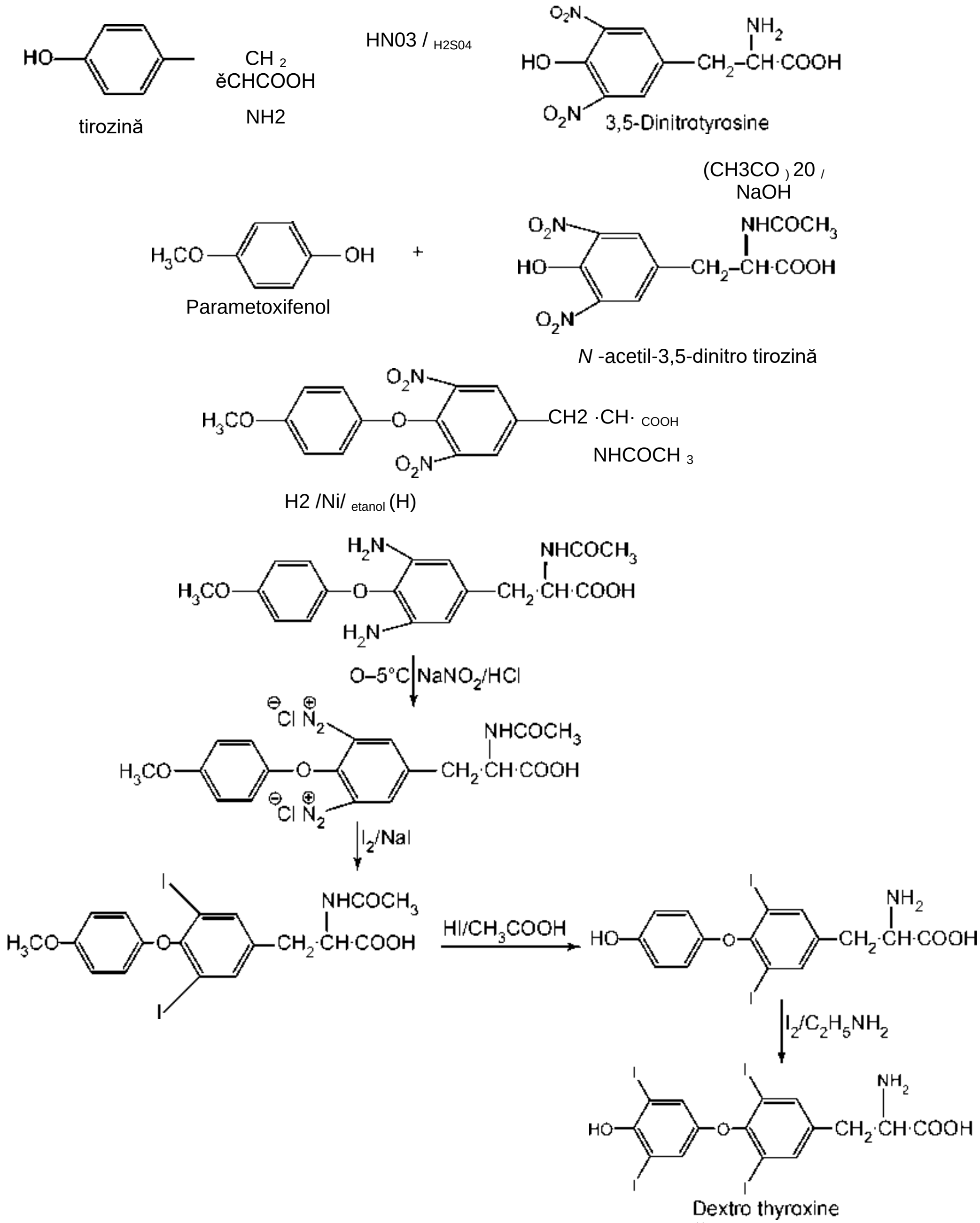
Proprietăți și utilizări: β -sitosterolul scade concentrațiile plasmatice de LDL și nu are niciun efect asupra VLDL. Se crede că sitosterolul scade nivelul plasmatic de colesterol prin interferarea cu absorbția acestuia. Este folosit ca agent anticolesteremic și, de asemenea, utilizat în tratamentul adenomului de prostată.

II.Dextrotiroxina



o -(4-hidroxi-3,5-di-iodofenil)-3,5-diiodo- D -tirozină

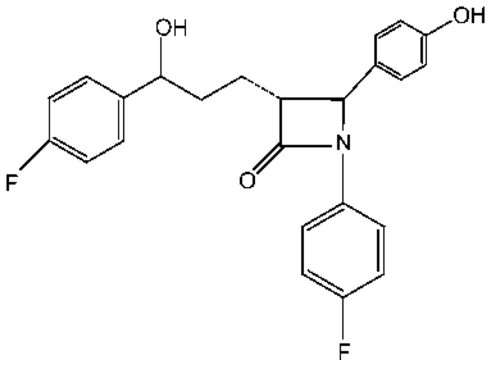
Sinteză



Dextro thyroxine

Utilizări: Folosit ca agent antihiperlipidemic.

iii.
Ezetimib



Metabolismul ezetimibului: este metabolizat rapid și extensiv în peretele intestinal și în ficat până la metabolitul său activ, un fenol glucuronid corespunzător. Acest glucuronid este re-excretat în bilă înapoi la locul său activ. O cantitate mică de Ezetimibe este supusă oxidării pentru a transforma grupa hidroxil benzilic într-o cetonă. Ezetimibul nu pare să exercite niciun efect semnificativ asupra activității enzimei CYP450.

Utilizări: Folosit ca agent antihiperlipidemic.

Capitolul 5

Antianginoase

INTRODUCERE

Angina este cauzată de o acumulare de metaboliți în mușchii striați și este asociată cu dureri toracice severe care apar atunci când fluxul coronarian este inadecvat pentru a furniza oxigenul necesar inimii. Angina pectorală este cea mai frecventă afecțiune care afectează un număr semnificativ de populație, implicând ischemie tisulară în care se utilizează vasodilatatoare. Boala cardiacă ischemică este cea mai frecventă problemă gravă de sănătate în prezent. De departe, cea mai frecventă cauză a anginei este obstrucția ateromat a vaselor coronare mari (angina aterosclerotică și angina clasică). Cu toate acestea, în spasmul tranzitoriu, porțiunile localizate ale acestor vase pot provoca, de asemenea, ischemie miocardică și durere (angină spastică sau angină variantă). În teorie, dezechilibrul dintre livrarea de oxigen și cererea miocardică de oxigen poate fi corectat prin scăderea cererii de oxigen sau prin creșterea eliberării (prin creșterea fluxului coronarian). Cererea de oxigen poate fi redusă prin scăderea activității cardiace sau, conform studiilor recente, prin deplasarea metabolismului miocardic către substraturi care necesită mai puțin oxigen pe unitatea de producție de adenozin trifosfat (ATP). În varianta angină, spasmul vaselor coronare poate fi inversat de nitrați sau blocante ale canalelor de calciu. Trebuie subliniat că toate vasodilatatoarele sunt eficiente în angină și, dimpotrivă, că unii agenți utili în angină (de exemplu propranololul) nu sunt vasodilatatoare. Se spune că angina instabilă, un sindrom coronarian acut, este prezentă atunci când există episoade de angină în repaus și când există o modificare a caracterului, frecvenței și duratei durerii toracice, precum și factori precipitanți la pacienții cu angină stabilă anterior. În majoritatea cazurilor, mecanismul este formarea de trombi neocluzivi la locul unei ciume fisurate sau ulcerate.

PRINCIPII ALE TERAPIEI PENTRU ANGINA

Terapia farmacologică pentru prevenirea infarctului miocardic și a morții este cu agenți antiplachetari (aspirina, clopidogrel) și hipolipemiante. Recent, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) au raportat, de asemenea, că reduc riscul de boală coronariană. În angina instabilă și infarctul miocardic fără denivelări ale segmentului ST și în stentarea coronariană se recomandă medicamente antilipidice, heparină și agenți antiplachetari.

Angina de efort: pentru terapia anginei cronice stabile, se aleg nitrați cu acțiune

prelungită, blocante ale canalelor de calciu sau blocante β. Terapia combinată s-a dovedit a fi mai eficientă decât medicamentele individuale utilizate singure.

Angina vasospastică: Nitriții și blocanții canalelor de calciu sunt medicamente eficiente pentru reducerea și prevenirea episoadelor ischemice la pacienții cu angină variantă. La aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu nitriți sau blocante ale canalelor de calciu, atacurile de angină sunt complet eliminate.

Sindroame coronariene instabile și acute: La pacienții cu angină instabilă cu episoade ischemice recurente în repaus, apar ocluzii trombotice recurente ale arterei coronare afectate ca rezultat al fisurării plagilor aterosclerotice și al agregării trombocitelor. Medicamentele anticoagulante și antiplachetare joacă un rol important în aceste cazuri.

CLASIFICARE

1. Nitriți și Nitrați

$(CH_3)_2CHCH_2CH_2O{\cdot}NO$

Amyl nitrite

CH_2ONO_2

$CHONO_2$

CH_2ONO_2

Nitroglicerină

CH_2ONO_2

$CHONO_2$

$CHONO_2$

CH_2ONO_2

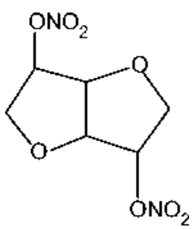
Erythrityl tetranitrate

CH_2ONO_2

O_2NOH_2C C CH_2ONO_2

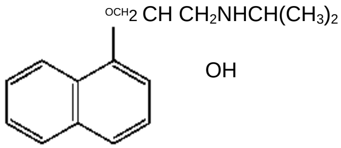
CH_2ONO_2

tetranitrat de pentaeritritol



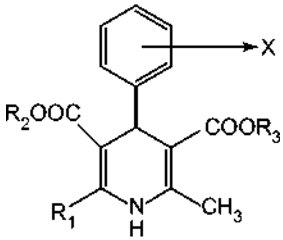
Isosorbide dinitrate

II. Β-Adrenergic blocking agents



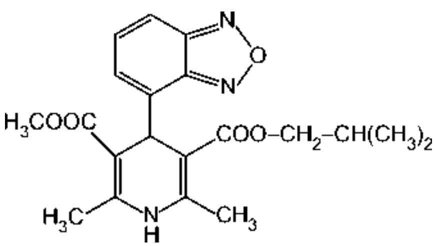
Propranolol

III. Blocante ale canalelor de calciu a. 1,4-dihidropiridine

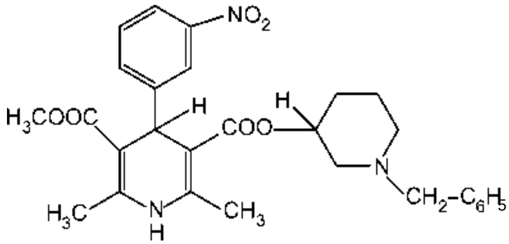


S. Nu.	Compus	R 1	R 2	R 3	X
1	Amlodipină	$–CH_2O(CH_2)_2NH_2$	$–C_2H_5$	$-CH_3$	2–Cl
2	Felodipină	$-CH_3$	$–C_2H_5$	$-CH_3$	2,3–Cl
3	Nifedipină	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	2-NU 2
4	Nitrendipină	$-CH_3$	$-CH_3$	$–C_2H_5$	3-NU 2
5	Nimodipină	$-CH_3$	$–CH_2CH_2OCH_3$	$–CH(CH_3)_2$	3-NU 2
6	Nisoldipină	$-CH_3$	$–CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	2-NU 2

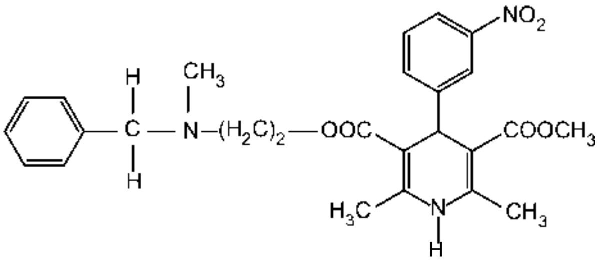
i. Isradipină



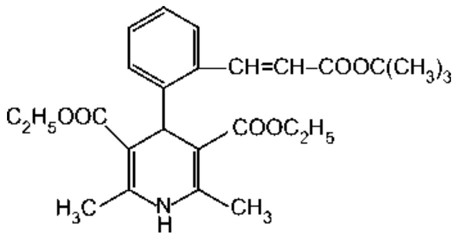
ii.
Benidipină



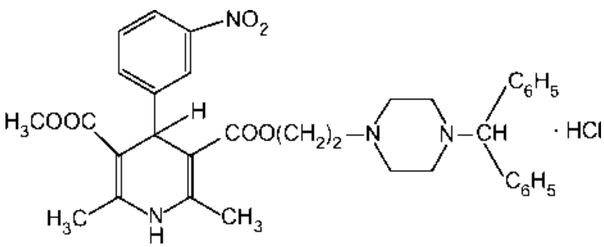
iii.
Nicardipină



iv.
Lacidipină

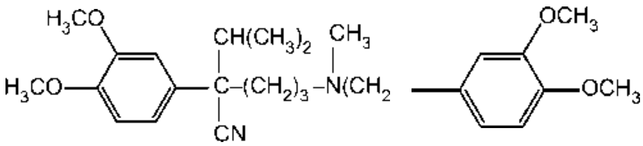


v. Manidipină
HCI



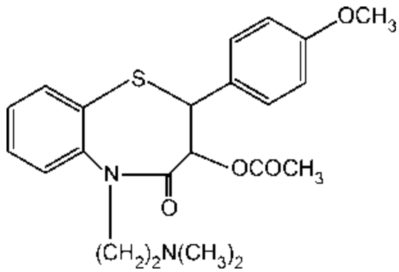
b. Difenil alchilamine

i. Verapamil

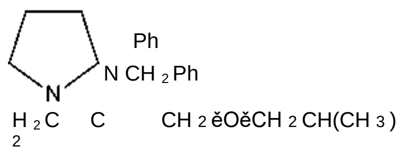


c. derivați de benzotiazepină

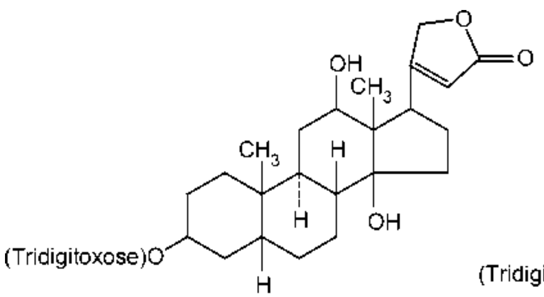
i. Diltiazem



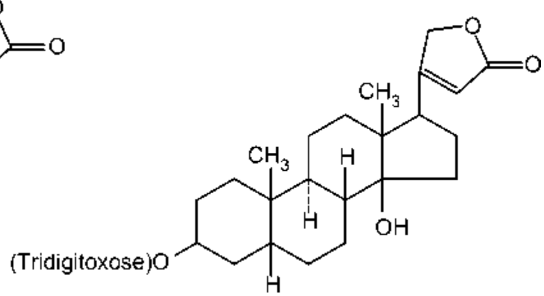
d. Eteri de diaminopropanol i. Bepridil



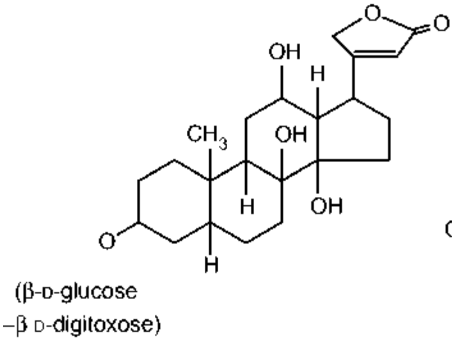
IV. Glicozide cardiovasculare



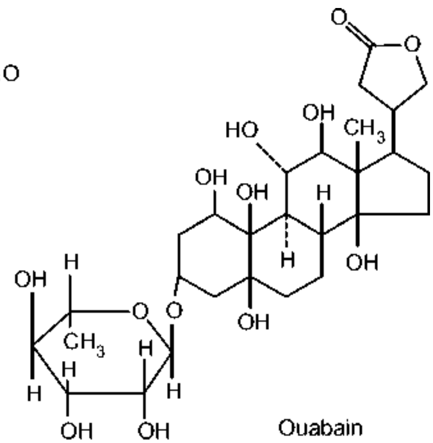
Digoxină



Digitoxină

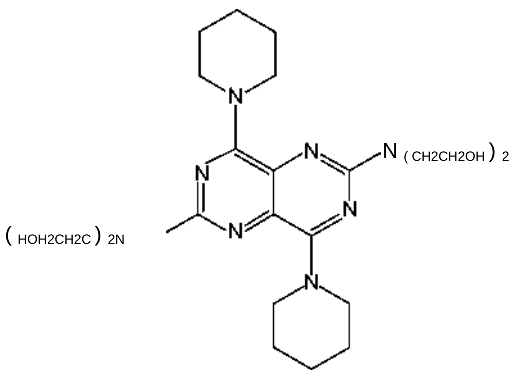


Deslanoside

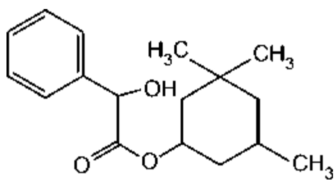


Ouabain

V. Diverse i.
Dipiridamol



ii.
Cyclandlate

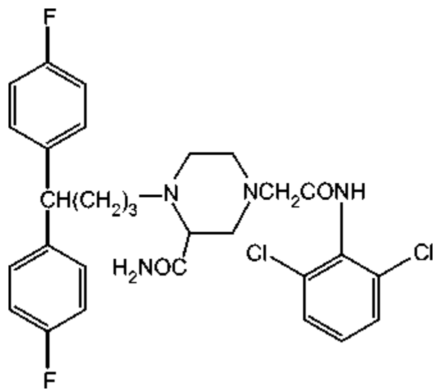


iii.
Aspirină

$OCOCH_3$

COOH

iv. Mioflazină



SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Nitriți și Nitrați

Mod de acțiune: Aceste tipuri de medicamente sunt rapid denitrate enzimatic în celulele netede pentru a elibera radicalii liberi reactiv oxid nitric (NO), care activează guanil ciclaza citostolic și crește guanozin monofosfatul ciclic (cGMP) care provoacă defosforilarea miozinei ușor kinazei lanțului ușor prin proteina kinazei dependente de c(MPCK). Reducerea MLCK fosforilată interferează cu miozina și nu reușește să provoace contracția. Relaxarea apare și datorită intrării reduse de Ca^{2+}.

Metabolism: Toți nitrații organici sunt supuși unui metabolism de primă trecere, nu numai prin acțiunea nitrat reductazei glutat ion din ficat, ci și în țesuturile extrahepatice. Unii metaboliți ai nitraților cu acțiune prelungită sunt activi ca vasodilatatori. Un exemplu în acest sens este izosorbat dinitrat, care este metabolizat în primul rând în ficat de glutation nitrat recductaza, care participă și la metabolismul altor nitrați organici, catalizând denitrarea medicamentelor de bază pentru a produce doi metaboliți, 2- și 5-izosorbat mononitrat.

i. Nitrit de amil (vaporol) (CH3) 2CHCH2CH20 . NU

Doză: Doza uzuală de nitrit de amil 0,18 sau 0,3 ml.

Sinteză

$$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH \xrightarrow{HNO_2} (CH_3)_2CHCH_2CH_2O{\cdot}NO$$

Alcool izopentilic Nitrit de amil

Proprietăți și utilizări: Este un lichid limpede gălbui, cu miros eteric, fructat și gust înțepător, aromat. Este insolubil în apă, dar miscibil cu alcool, cloroform sau eter. Este un amestec de nitriți de amil izomeri, dar este în principal nitriți de izoamil. Este utilizat în principal pentru tratarea anginei pectorale. De asemenea, este eficient în managementul de urgență al otrăvirii cu cianură, determinând oxidarea hemoglobinei la compusul methemoglobină.

Doză: Doza uzuală de nitrit de amil 0,18 sau 0,3 ml.

ii. Nitroglicerină

CH_2ONO_2

$CHONO_2$

CH_2ONO_2

trinitrat de 1,2,3-propantriol

Synthesis

CH_2OH		CH_2ONO_2
$CHOH + HNO_3$	H2S04	$CHONO_2$
CH20H		CH_2ONO_2
Propan-1,2,3-triol		Nitroglycerine

Proprietăți și utilizări: Este un lichid incolor, inodor, cu gust dulce. Trinitratul de gliceril este esterul trinitr al glicerolului. Nitroglicerina este utilizată în angina pectorală și pe scară largă ca exploziv în dinamită. O soluție de ester, dacă este vărsată sau lăsată să se evapore, va lăsa un reziduu de nitroglicerină. Pentru a preveni o explozie a reziduului, esterul trebuie descompus prin adăugare de alcali. Chiar și atunci materialul distribuit este atât de diluat încât riscul de explozie nu există.

iii. tetranitrat de eritritil (cardilat **)**

CH_2ONO_2

$CHONO_2$

$CHONO_2$

CH_2ONO_2

1,2,3,4-Butane tetrol tetranitrate

Sinteză

CH_2OH / CHOH / CHOH / CH20H —($H2S04$ / HNO_3)→ CH_2ONO_2 / 1 / $CHONO_2$ / $CHONO_2$ / CH_2ONO_2

Eritritol → Tetranitrat de eritritil

Proprietăți și utilizări: Tetranitrat de eritritil este o pulbere albă cu un ușor miros de oxid nitric și gust amar. Este solubil în acetonă și alcool, dar insolubil în apă. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale și pentru reducerea tensiunii arteriale în hipertonia arterială.

Doza: 10 mg de trei ori/zi pe comprimat oral.

iv. tetranitrat de pentaeritritol

CH_2ONO_2

O_2NOH_2C C CH_2ONO_2

CH_2ONO_2

tetranitrat de 2,2-bis(hidroximetil)-1,3-propandiol

Sinteză

$2CH_3CHO$ + HCHO + $Ca(OH)_2$

Acetaldehidă Formaldehidă

CH20H

HOH_2C C CH_2OH

CH20H

Pentaeritriol

HNO_3/
H2S04

CH_2ONO_2

O_2NOH_2C C CH_2ONO_2

CH_2ONO_2

Pentaerythritol tetranitrate

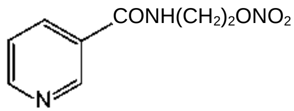
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau ușor gălbuie care este practic insolubilă în apă, solubilă în acetonă și ușor solubilă în alcool. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale. Relaxează mușchiul neted al vaselor mai mici din arborele vascular coronar.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

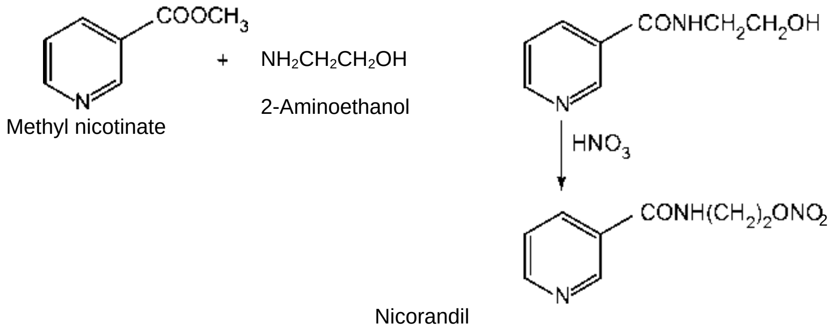
Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: 40–80 mg la fiecare 4–6 ore, pe cale orală.

v. Nicorandil (Nicoram, Corflo, Zynicor)



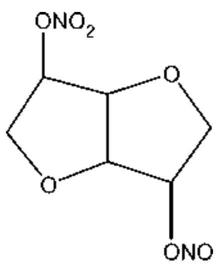
Sinteză



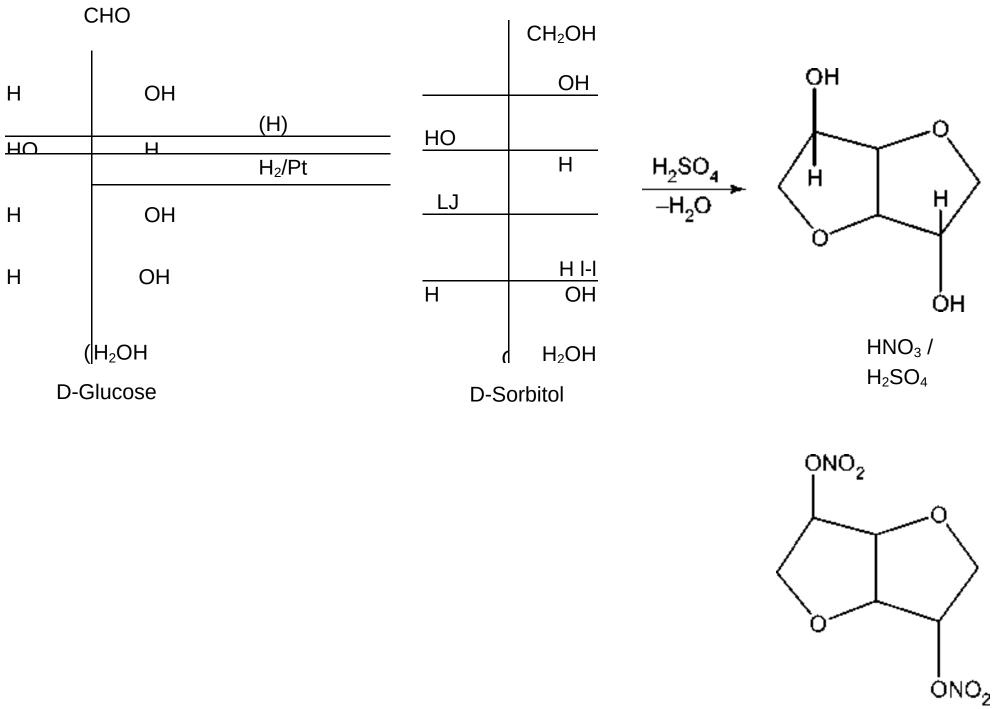
Proprietăți și utilizări: Efectul de descărcare cardiacă al acestui medicament contribuie la acțiunea sa antianginoasă.

Doză: Oral pentru angina pectorală: Adult: 10 mg de două ori/zi, se crește dacă este necesar. Doza uzuală: 10–20 mg de două ori/zi. Poate utiliza 5 mg de două ori/zi pentru pacienții predispuși la dureri de cap. Doza maximă este de 30 mg de două ori pe zi.

vi. Dinitrat de izosorbid (Isordil, Orbitrate)



Sinteză



Isosorbide dinitrate

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină fină albă, ușor solubilă în apă, bine solubilă în acetonă, dar puțin solubilă în alcool. Este eficient în tratamentul atacului de angină acută.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Doză: Sublinguală: 5–10 mg la 2–3 ore, Orală: 5–60 mg la fiecare 4–6 ore; comprimat masticabil: 5–10 mg la fiecare 2–4 ore.

Forme de dozare: Dinitrat de izosorbid comprimat BP

II. β – blocante adrenergice

1. Propranolol HCI

OCH2CHCH2NH2CHCI +

OH (CH3)2

Sinteza și profilul medicamentului sunt prezentate în sec. IV Capitolul, Agenți antiadrenergici.

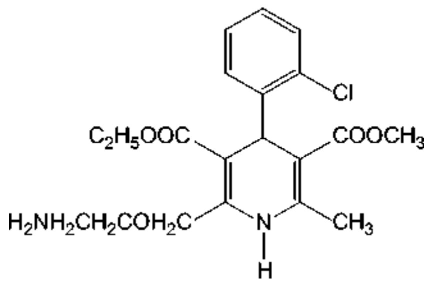
III. Blocante ale canalelor de calciu

Mod de acțiune: Blocanții canalelor de calciu acționează asupra receptorilor canalelor de Ca $^{2+}$, blochează eliberarea de calciu și, prin urmare, interacțiunea calciului cu o proteină calmodulină pentru a forma complexul de calciu calmodulină este scăzută. Acest lucru duce la scăderea activării fosforilării lanțului ușor al miozinei, care promovează contracția musculară prin interacțiunea dintre actină și miozină.

Metabolism: Metabolismul prehepatic de prim pasaj de către enzima CYP3A4 are loc în cazul unor blocante ale canalelor de calciu administrate oral, în special verapamil, cu biodisponibilitatea sa scăzută de 20%-35%. Biodisponibilitatea dilitiazemului este de 40%–67%, nicardipina este de 35%, nifedipina este de 45%–70%; iar amlodipina este de 64%–90%. Verapamilul este metabolizat prin *N*-demetilarea CYP3A4 la metabolitul său principal, norverapamil, care reține aproximativ 20% din activitatea verapamilului și prin *O*-demetilare (CYP2D6) în metaboliți inactivi. Dilitazemul este metabolizat prin hidroliza enzimatică a metabolitului său principal, derivatul diacetil, care reține aproximativ 25%-50% din activitatea Diltiazem.

Diltiazem suferă *N*-demetilare de către CYP3A4 și *O*-demetilare de către CYP2D6. Căile metabolice *N*-demetilate duc la o inhibare bazată pe mecanism a CYP3A4. Metaboliții majori sunt detectați după administrarea orală și continuă intravenoasă, dar nu după administrarea intravenoasă rapidă.

I. Amlodipină (Amlodac, Stamlo, Amlong)



3-etil-5-metil-2-((2-aminoetoxi)metil)-4-(2-clorfenil)
-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilat

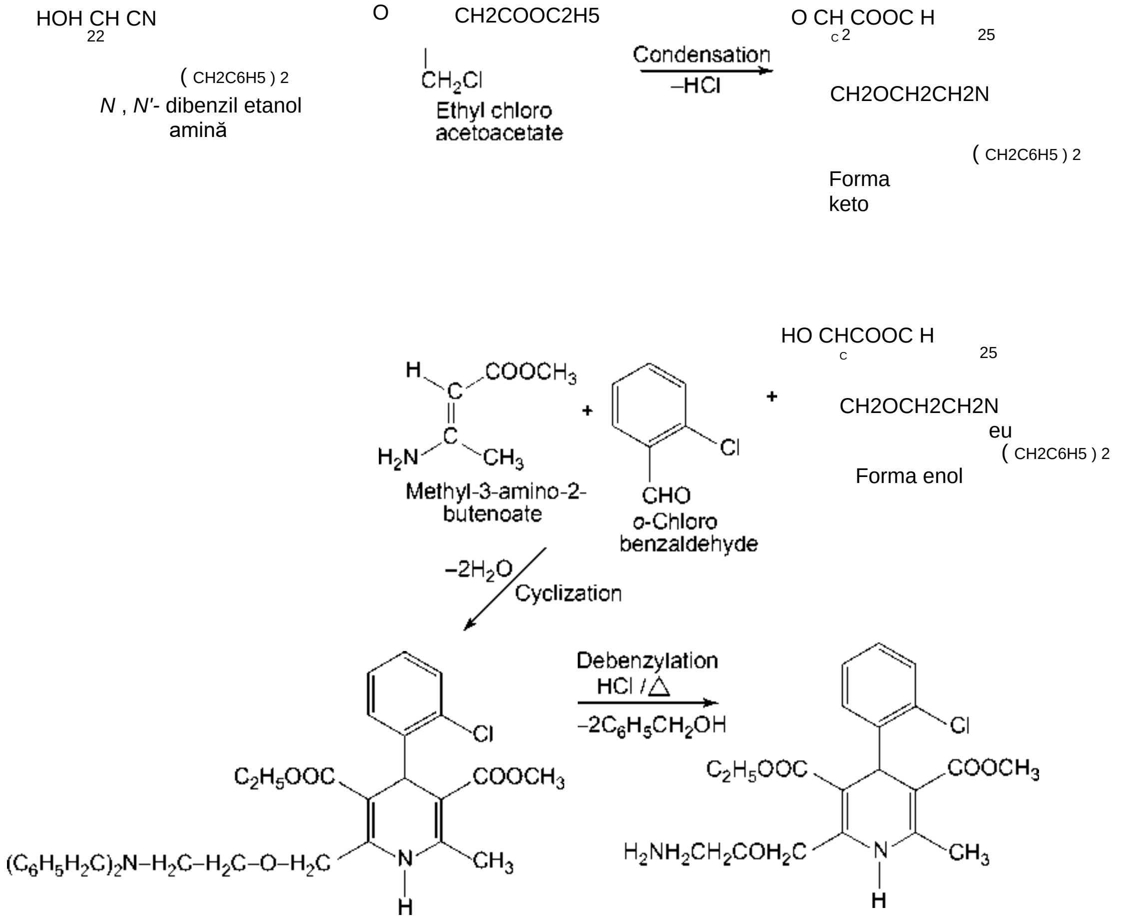
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, ușor solubilă în apă, liber solubilă în metanol, puțin solubilă în etanol și 2-propanol. Folosit ca agent antianginos și antihipertensiv

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

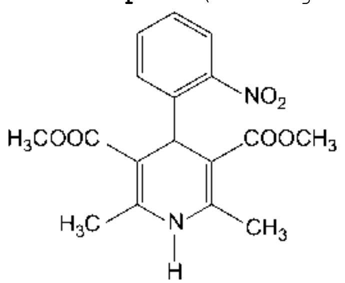
Doza: 2,5 până la 10 mg/zi amlodipină a fost egală sau superioară cu 160–320 mg/zi verapamil, 50 până la 100 mg/zi captopril.

Sinteză



Amlodipină

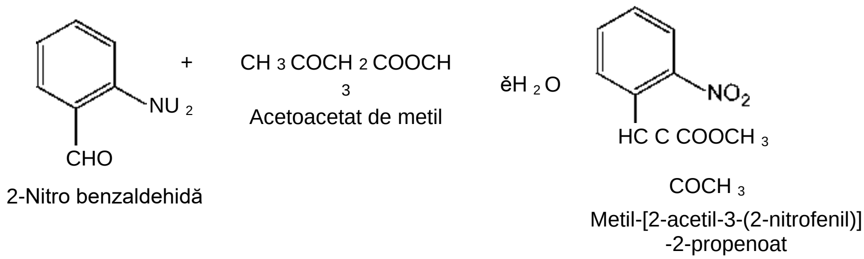
II. Nifedipină (Caclcigard, Nicardia Retard,Depin)



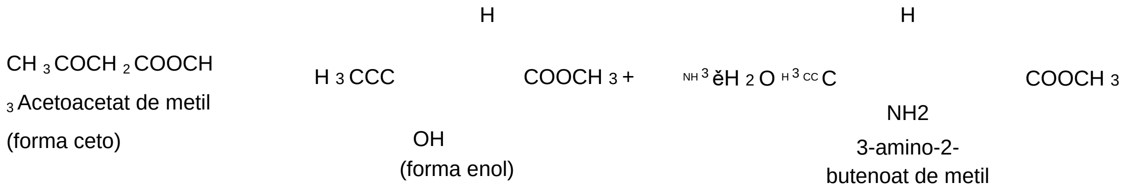
3,5-dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilat

Sinteză (sinteza Hantzsch)

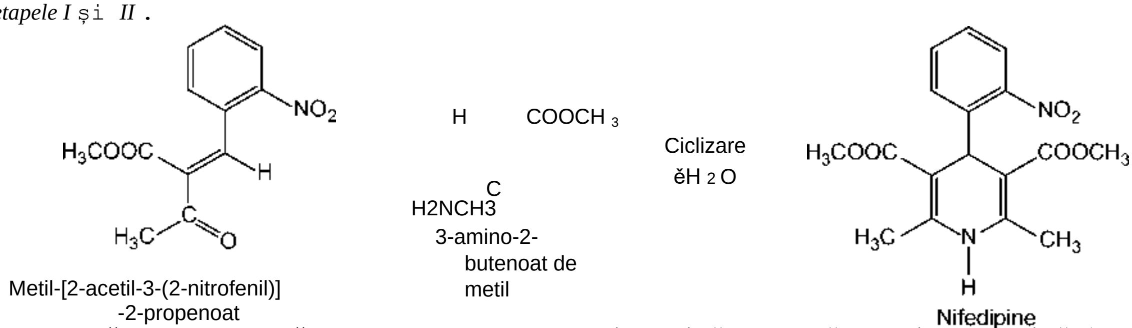
Pasul I. Prepararea de metil-[2-acetil-3-(2-nitrofenil)]-2-propenoat



Pasul II . Prepararea metil-3-amino-2-butenonei



Pasul III . Condensarea produselor din *etapele I* și *II* .



Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galbenă, puţin solubilă în etanol, insolubilă în apă, dar liber solubilă în acetonă. Este utilizat în tratamentul anginei vasospastice și al hipertensiunii arteriale.

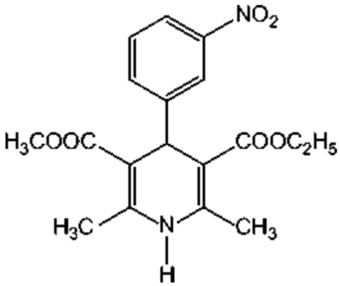
Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 2-metil-2-propanol și soluție de acid percloric. Se titrează cu sulfat de ceriu 0,1 M folosind feroina ca indicator. Punctul final este dispariția culorii roz.

Depozitare: Când este expus la lumina zilei și la lumină artificială de anumite lungimi de undă, se transformă cu ușurință într-un derivat de nitrozofenilpiridină. Expunerea la lumina ultravioletă duce la formarea unui -derivat din nitrofenilpiri. Prin urmare, trebuie păstrat în recipiente bine închise etanș și ferit de lumină.

Doză: Pentru angină pectorală: Adult: Preparat cu acţiune prelungită: 10–40 mg de două ori/zi sau 30–90 mg o dată pe zi.

Forme de dozare: Nifedipină capsule IP, BP, Nifedipină tablete IP

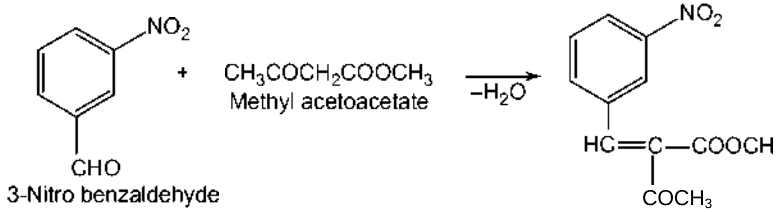
III. Nitrendipină



3-etil 5-metil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilat

Sinteză

Etapa I. Prepararea metil-[2-acetil-3-(nitrofenil)]-2-propenoatului



Metil-[2-acetil-3-(3-nitrofenil)]
-2-propenoat

Pasul II. Prepararea etil-3-amino-2-butenonei

HH

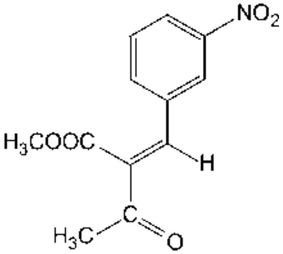
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$ $_{H\,3\,CC}{}^{C}COOC_2H_5 + NH_3$ ^{3}ěH $_2$O H $_3$CC ^{c} COOC $_2$H $_5$

Acetoacetat de etil I I

(Forma ceto) OH NH $_2$

(Forma enol) Etil-3-amino-2-
butenoat

Pasul III. Condensarea produselor din *etapele I* și *II*



C

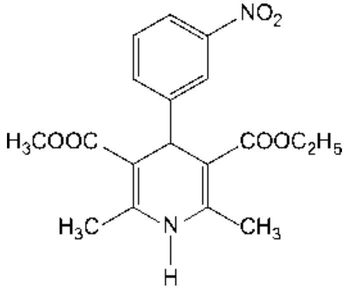
H COOC2H5

C

H2N CH 3

\+ 3-amino-2-
butenoat de etil

Cyclisation
ěH2O



Methyl-[2-acetyl-3-(3-nitrophenyl)]
-2-propenoate

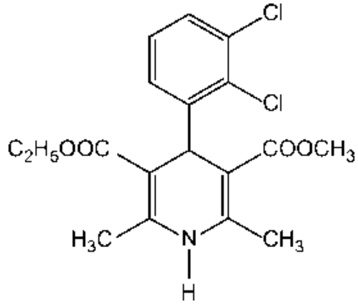
Nitrendipine

Felodipine

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galbenă care prezintă polimorfism, puțin solubilă în etanol și metanol, insolubilă în apă, dar liber solubilă în acetat de etil. Este folosit ca vasodilatator și, de asemenea, utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoare până la moderate.

Test: Se dizolvă proba cu încălzire ușoară, dacă este necesar, într-un amestec de 2-metil-2-propanol și per soluție de acid cloric. Se titrează cu sulfat de ceriu 0,1 M, folosind 0,1 ml de feroină ca indicator.

Depozitare: Expunerea la lumina ultravioletă duce la formarea unui derivat de nitrofenilpiridină. Prin urmare, trebuie păstrat în recipiente bine închise etanș



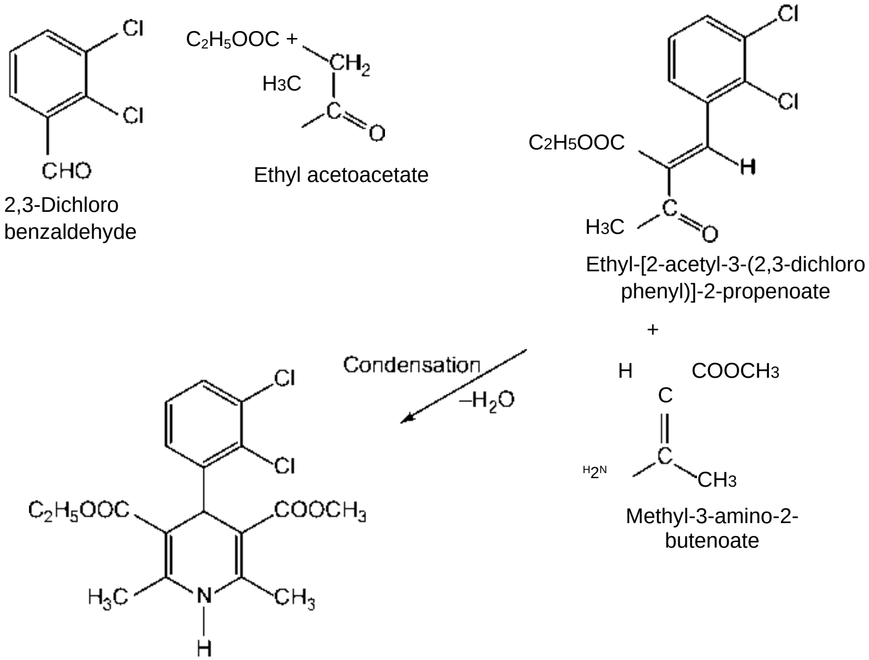
și ferit de lumină.

IV. Felodipină (Felogard, Plendil, Renedil)

4-(2,3-diclorfenil)

-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilat de 3-etil 5-metil

Sinteză



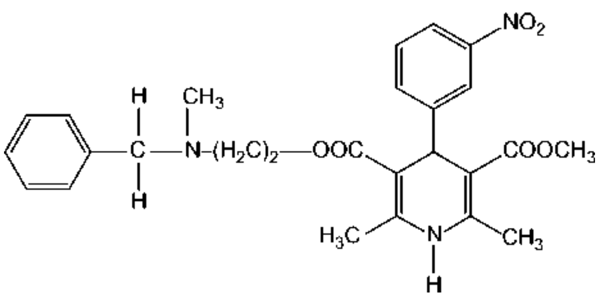
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă sau galben deschis, practic insolubilă în apă, liber solubilă în acetonă, etanol, metanol și în clorură de metilen. Este utilizat în tratamentul anginei și hipertensiunii arteriale esențiale.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de 2-metil-2-propanol și soluție de acid percloric. Se adaugă feroină ca indicator și se titrează cu sulfat de ceriu 0,1 M până când culoarea roz dispare.

Doză: 2,5 până la 20 mg singur sau în asociere cu beta-blocante sau 5 până la 10 mg administrate o dată pe zi.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

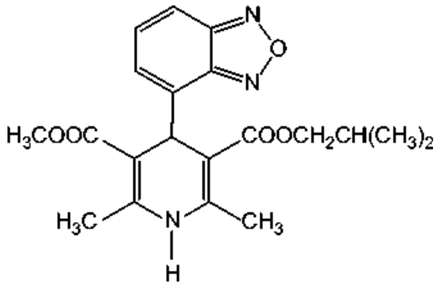
V. Nicardipină



Felodipine

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de cristale albe și sunt utilizate în tratamentul anginei și hipertensiunii arteriale esențiale.

VI. Isradipină



3-izobutil 5-metil 4-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)
-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilat

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galbenă, practic insolubilă în apă, liber solubilă în acetonă și solubilă în metanol. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale.

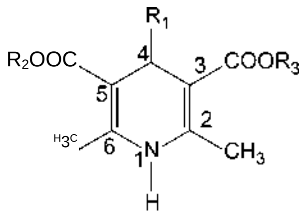
Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: Isradipină comprimate BP

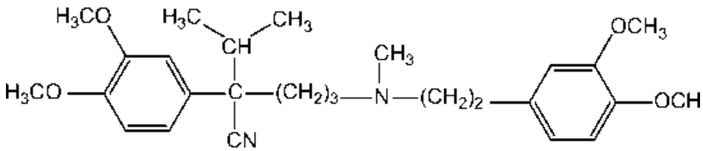
SAR al dihidropiridinelor

- Inelul 1,4-dihidropiridină este esențial pentru activitate. Substituția la N sau oxidarea sau reducerea inelului reduce sau desființează activitatea.
- O substituție cu fenil în poziția a 4 -a este optimă pentru activitate. Substituția la inelul fenil para sau nesubstituit reduce activitatea.



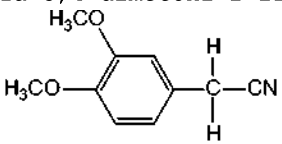
- a 3- a și a 5 -a optimizează activitatea. Plasarea substituției atrăgătoare de electroni are ca rezultat activitate agonistă.
- Când esterul la C3 $_{și}$ C5 $_{nu}$ sunt identici, C4 $_{devin}$ chirale și se observă selectivitate stereo. S-enantiomerii s-au dovedit a fi mai eficienți.

i. Verapamil

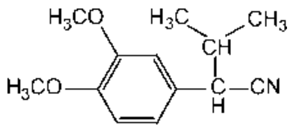


Sinteză

Etapa I. Sinteza 3,4-dimetoxi-2-izopropil valeronitril



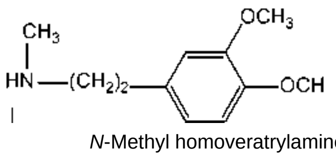
\+ Cl CH (CH3, CH3) — $NaNH_2$, ěHCl →



2-(3,4-Dimethoxyphenyl) acetonitrile | 2-Chloropropane | 3,4-Dimethoxy-2-isopropyl valeronitrile

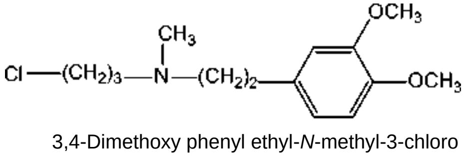
Pasul II . Prepararea 3,4 Dimetoxi fenil etil *N*-metil-3-clor propilaminei

Cl (CH2) 3Br
1-Bromo-3-cloropropan



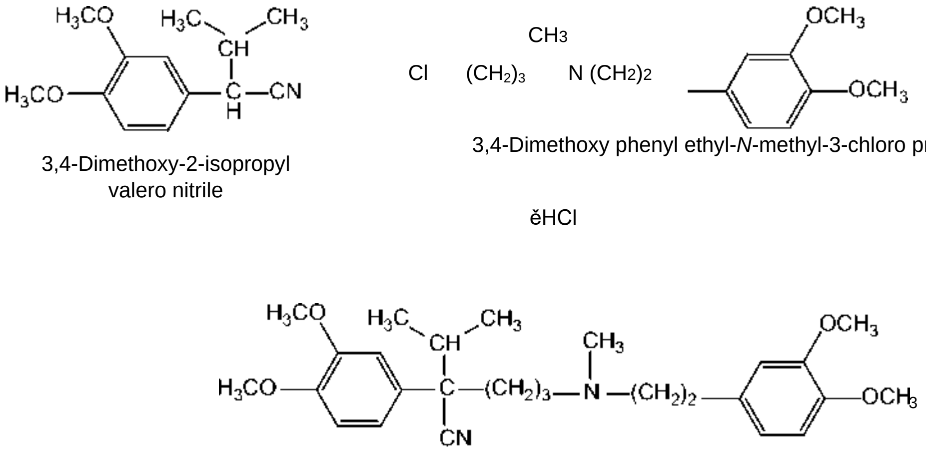
N-Methyl homoveratrylamine

ěHBr



3,4-Dimethoxy phenyl ethyl-*N*-methyl-3-chloro propylamine

Pasul III. Condensarea produsului din *etapele I* și *II*



3,4-Dimethoxy-2-isopropyl valero nitrile

3,4-Dimethoxy phenyl ethyl-*N*-methyl-3-chloro propylamine

Verapamil

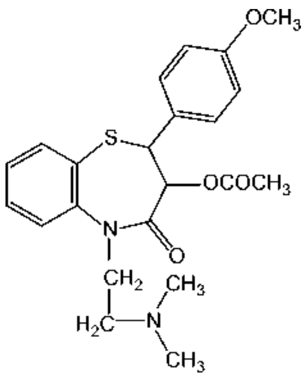
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă, liber solubilă în metanol și puțin solubilă în alcool. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale, aritmiilor din sindroamele miocardiale ischemice și aritmiilor supraventriculare.

Test: Se dizolvă proba în etanol și se adaugă acid clorhidric 0,01 M. Se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

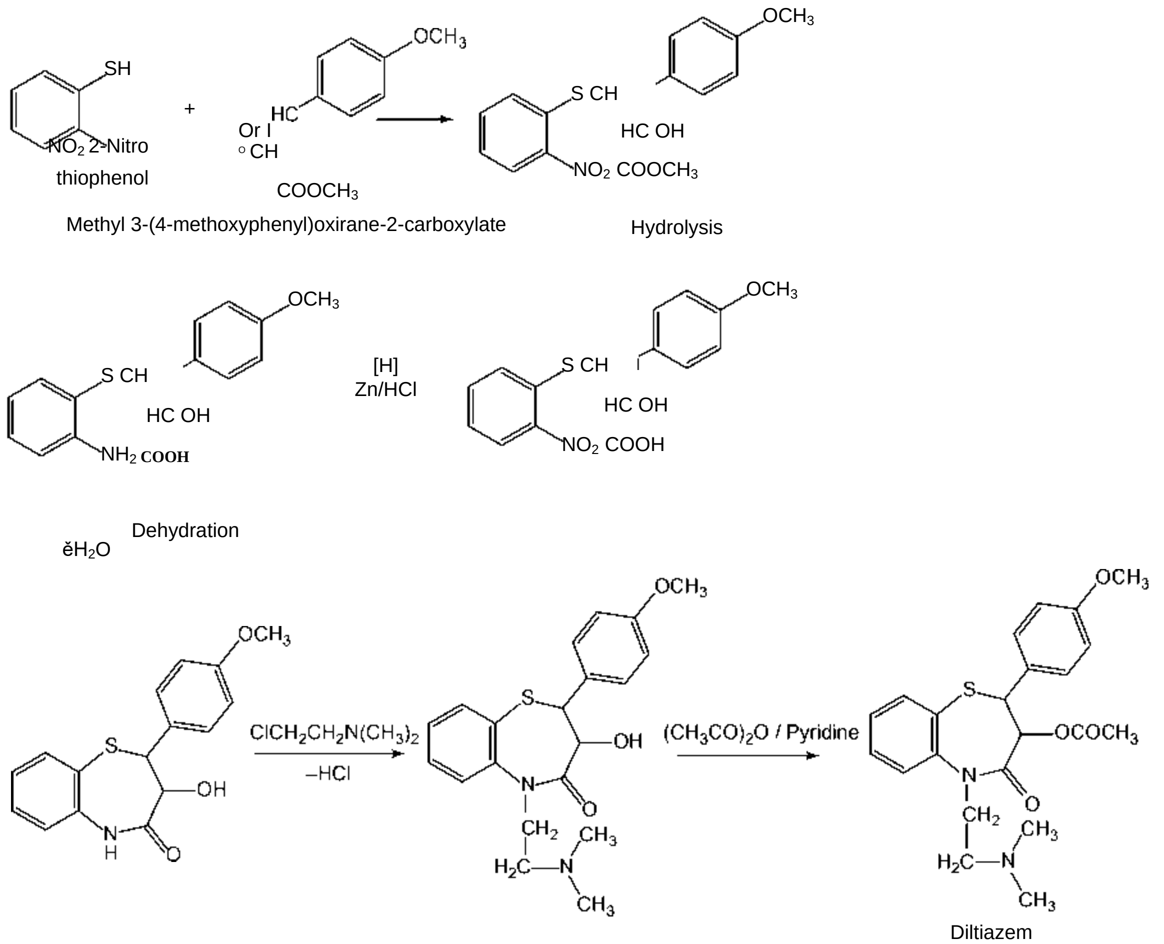
Forme de dozare: Verapamil HCl injectabil IP, Verapamil HCl tablete IP, Verapamil injectabil BP, Verapamil comprimate BP, Verapamil comprimate cu eliberare prelungită BP

ii. Diltiazem



5-(2-(Dimetilamino)etil)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,5]tiazepin-3-il

Sinteză



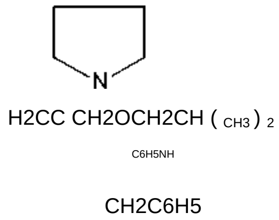
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă, în metanol și în clorură de metilenă, ușor solubilă în etanol. Diltiazem are doi centri chirali (C2 și C3), antipodul *cis* levogitor este o formă mai activă. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale și, de asemenea, ca agent antiaritmic.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid formic anhidru și anhidridă acetică. Se titrează cu acid percloric 0,1 M și se determină potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

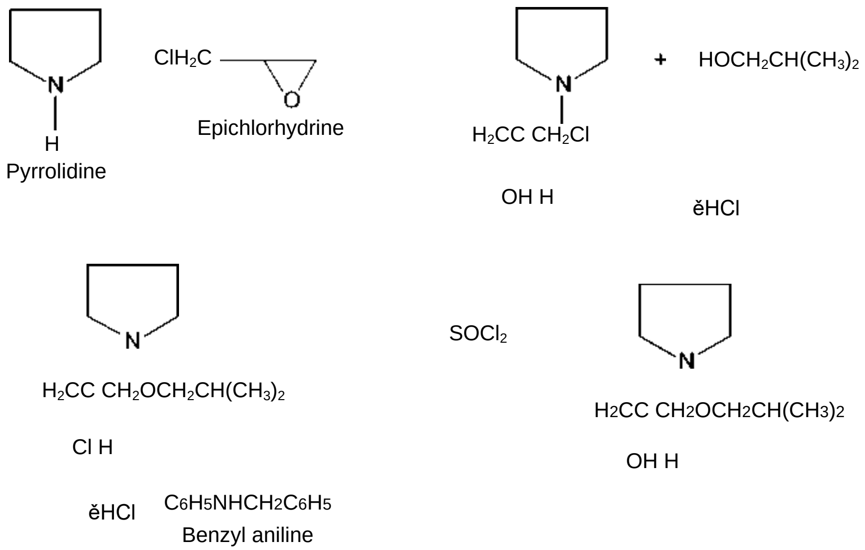
Blocanți ai canalelor de calciu de tip alchilamină de a doua generație

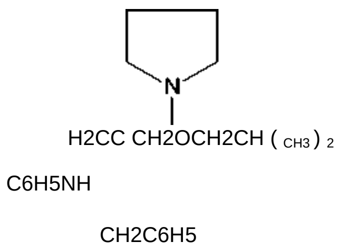
i. Bepridil



N -benzil- *N*- (3-izobutoxi-2-(pirolidin-1-il)propil)benzenamină

Sinteză





Bepridil

Proprietăți și utilizări: Bepridil există sub formă de cristale albe și este utilizat ca vasodilatator și agent antianginos.

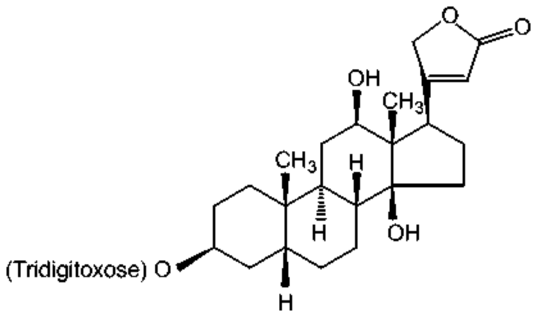
Doza: Doza uzuală este de 5 mg/kg.

IV. Agenți cardiovasculari

Agenții cardiovasculari au acțiunea lor farmacologică majoră în capacitatea de a modifica funcția cardiovasculară, glicozidele cardiace și anumiți alți agenți au efecte inotrope pozitive. Sunt utile în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Au fost studiate mai multe glicozide cardiace, care includ glicozide de digitalică, squill și strophanthus. Dintre toate, cea mai predominantă este digitala. *Digitalis lanata* și *D. purpurea* sunt cele mai bogate surse de glicozide cardiace. La hidroliză (acid sau alcalin sau enzimatic) se obțin agliconul steroidic și gliconul (zahăr) corespunzătoare. Activitatea cardiacă rezidă în porțiunea agliconă, dar fragmentul de zahăr oferă caracteristici favorabile de solubilitate și distribuție.

Utilizări : Glicozidele cardiace sunt utilizate pentru a încetini inima în aritmiile arteriale, în special în fibrilația atrială. Aceste medicamente se administrează și în cazul insuficienței cardiace congestive.

i. Digoxină



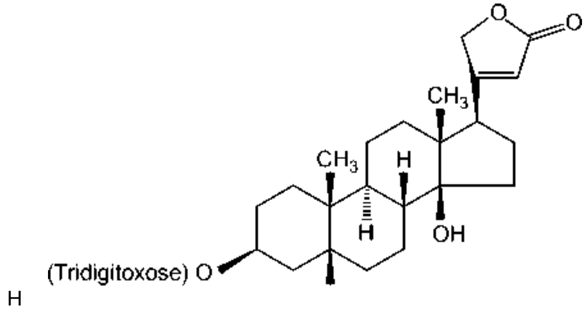
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă sau cristale incolore. Este liber solubil într-un amestec de metanol și clorură de metilen, ușor solubil în etanol, dar insolubil în apă. Este utilizat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cu fibrilație atrială.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: soluție orală de digoxină pediatrică IP, BP, tablete de digoxină IP, BP, digoxină injectabilă IP, BP, digoxină injectabilă BP pentru copii

ii.Digitoxină



Metabolism: Digitoxina nu este metabolizată pe scară largă. Este transportat din enterocitul intestinal împreună cu epiteliul în lumenul intestinal de *p*-glicoproteina, care este exprimată și în rinichi și ficat. Digitoxina este metabolizată în esență de ficat pentru a forma o varietate de metaboliți, inclusiv (digitoxoză) 2-digitoxigenină, (digitoxoză) 1-digitoxigenină și (digitoxoză) 1-digitoxigenă.

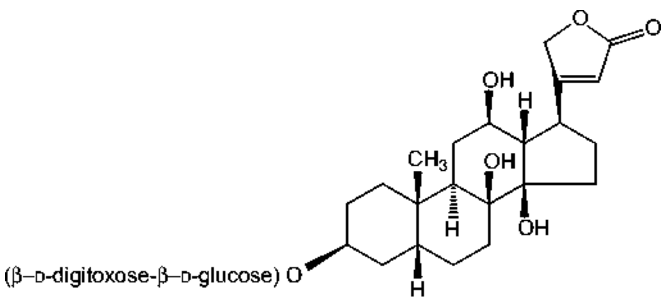
Proprietăți și utilizări: Este o pulbere albă sau aproape albă, care este liber solubilă într-un amestec de metanol și clorură de metilen, ușor solubilă în alcool și metanol, dar insolubilă în apă. Digitoxina are acțiune și utilizări similare cu cele ale digoxinei.

Test: Se dizolvă proba în alcool. Se diluează cu alcool și se prepară o soluție de referință în același mod, folosind digitoxină. La 5,0 ml din fiecare soluție se adaugă soluție alcalină de picrat de sodiu, se lasă protejată de lumina puternică timp de 30 de minute și se măsoară absorbanța fiecărei soluții la maximum 495 nm, folosind ca lichid de compensare un amestec de 5,0 ml alcool și 3,0 ml soluție alcalină de picrat de sodiu preparat în același timp. Calculați conținutul de Digitoxin din absorbanțele măsurate și concentrațiile soluțiilor.

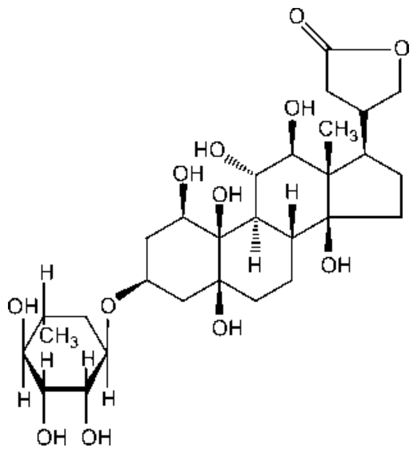
Depozitare: Trebuie păstrat într-un recipient ermetic bine închis și ferit de lumină.

Forme de dozare: Digitoxin tablete BP

iii. Deslanoside



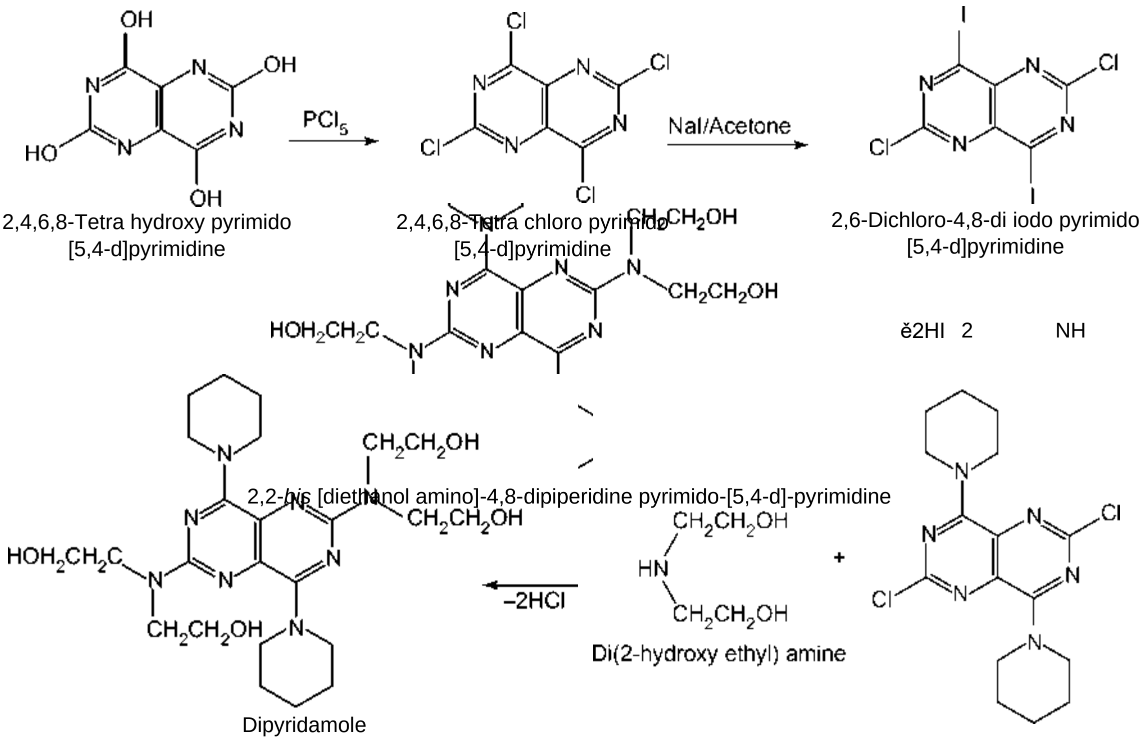
Proprietăți și utilizări: Este un derivat al Lanatoside-C. Are acțiune și utilizări similare cu cele ale digoxinei. **iv. Ouabain**



Utilizări: Are acțiune și utilizări similare cu cele ale digoxinei.

V. Diverse i. Dipiridamol

Sinteză



2,4,6,8-Tetra hydroxy pyrimido [5,4-d]pyrimidine

2,4,6,8-Tetra chloro pyrimido [5,4-d]pyrimidine

2,6-Dichloro-4,8-di iodo pyrimido [5,4-d]pyrimidine

2,2-*bis* [diethanol amino]-4,8-dipiperidine pyrimido-[5,4-d]-pyrimidine

Dipyridamole

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină galben strălucitor, care se dizolvă în soluții diluate de acizi minerali, dar insolubilă în apă, solubilă în acetonă și etanol. Medicamentul inhibă adenozin deaminaza din eritrocite și interacționează cu absorbția vasodilatatoare a adenozinei de către eritrocite. Aceste acțiuni potențează
efectul prostaciclinei, care acționează ca un inhibitor al agregării trombocitelor. Este un vasodilatator cu acțiune prelungită. Efectul său vasodilatator este selectiv pentru sistemul coronarian. De asemenea, este utilizat pentru tratarea anginei pectorale.

Test: Se dizolvă proba în metanol și se titează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Depozitare: Trebuie păstrat în recipiente ermetice bine închise și ferit de lumină.

Forme de dozare: Dipiridamol comprimate BP

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Scrieți o notă despre diureticele utilizate în tratamentul hipertensiunii

arteriale.

2. Ce este angiotensina scrie câteva exemple utilizate ca inhibitori ai ECA. Subliniați sinteza și metabolizarea oricăreia dintre ele.
3. Frunzele de *Digitalis lanata* au dat două glicozide cardiace importante. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările lor.
4. Cum veți clasifica medicamentele antihipertensive? Sprijiniți-vă răspunsul dând structura, denumirea chimică și utilizările a doi compuși puternici din fiecare categorie.
5. Clonidina, hidralazina, metil dopa și diazoxidul sunt medicamente antihipertensive puternice. Scrieți structura, sinteza și utilizările oricăror doi compuși.
6. Descrieți modul de acțiune al unor medicamente antihipertensive puternice utilizate. Scrieți structurile și denumirile chimice ale acestora.
7. Scrieți pe scurt despre beta-blocantele utilizate în astmul bronșic.
8. Scrieți o notă despre vasodilatatoarele utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale.
9. Scrieți în detaliu despre agenții antiaritmici utilizați ca medicamente cardiovasculare. Susține-ți răspunsul cu exemple potrivite.
10. Descrieți modul și acțiunea diferiților agenți antiartmici utilizați în tratamentul hipertensiunii arteriale.
11. Descrieți sinteza oricăruia dintre blocanții canalelor de calciu
12. Scrieți sinteza, modul de acțiune și utilizările următoarelor:
    (a) Fosfat de disopiramidă
    (b) Clorhidrat de procainamidă
13. Descrieți sinteza, metabolismul medicamentelor și utilizările clorhidratului de Propranolol.
14. Subliniați sinteza clorhidratului de verapamil și descrieți modul său de acțiune.
15. Scrieți pe scurt despre nitriții și nitrații organici utilizați în tratamentul anginei pectorale.
16. Scrieți modul de acțiune și sinteza dinitratului de izosorbid și diltiazem.
17. Definiți și clasificați antihiperlipidemicile cu exemple adecvate. Scrieți sinteza și utilizările oricăreia dintre ele.
18. Scrieți modul de acțiune și metabolismul inhibitorilor de HMG COA reductază. Menționați câteva medicamente și subliniați sinteza oricăruia dintre ele.
19. Scrieți o notă despre derivații acidului fibric.
20. Clasifică antiaritmice și scrie pe scurt despre beta-blocantele adrenergice utilizate în aritmia cardiacă.
21. Scrieți sinteza și utilizările următoarelor: (i) Flecainid (ii) Bretylium tosilate.

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. Block JH și Beale JM. *Manualul lui Wilson Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică* (edn a 11-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2004.
3. *Farmacopeea Britanică* . Agenția de Reglementare a Medicamentelor și a Produselor de

Sănătate. Londra, 2008.
4. Brogden RN și Todd PA. „Disopy-ramidă”. *Droguri* : 34: 151, 1987.
5. Bruntan LL, Lazo JS și Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
6. Costrini NV și Thomson WM. *Manual de terapie medicală* (edn a 22-a). Boston: Little Brown, 1977.
7. Fitton A și Buckley MT. „Moricizină: o revizuire a proprietăților sale farmacologice și a eficacității terapeutice în aritmiile cardiace”. *Drugs* 40: 138, 1990.
8. Gums, J. „Utilizarea inhibitorilor ECA în tratamentul bolilor cardiovasculare”. *American Pharmacy* 432 (6): 62–70, 1992.
9. Gennaro AR. *Remington: Știința și practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams și Wilkins, 2006.
10. Greenlee WJ și Siegl PKS. „Modulatorii angiotensinei/reninei”. *Ann Rept Med Chem* 27: 59–68, 1992.
11. Griffiths MC (ed.). *USAN și Dicționarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 1985.
12. Harrison DG și Bates JN. „Nitrovazodilatatoarele: idei noi despre medicamentele vechi. *Tiraj* 87: 1461- 467, 1993.
13. Inomata N, Ishishara T și Akaike N. „Diferite cursuri de timp ale blocării curentului de sodiu de către lignocaină și SUN 1165 în miocite individuale izolate din atriul de cobai”. *Br J Pharmacol* 98: 149, 1989.
14. *Farmacopeea indiană* . Ministerul Sănătății și Bunăstării Familiei. New Delhi, 1996.
15. Keefe DLD, Kates RE și Harrison DC. „Noile medicamente antiaritmice: locul lor în terapie”. *Drugs* 22: 63–400, 1981.
16. Kelley RA și Smith TW. „Glicozide cardiace endogene”. *Adv Pharmacol* 25: 263–88, 1994.
17. Lawton G, Paciorck PM și Waterduel JF. „Designul și profilul biologic al inhibitorilor ECA ” . În *Advances in Drug Research* , B Testa (ed). p. 161–220. Londra: Academic Press, 1992.
18. Lednicer D și Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
19. Lemke TL și William DA. *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a). New York: Lippincott Williams și Wilkins, 2008.
20. Redshaw S. *Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (Ace) și proiectarea cilazaprilului în chimia medicinală* (edn a 2-a), pp. 163–85. Londra: Academic Press, 1993.
21. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.
22. Roden DM și Woosley RL. „Flecainidă, tocainidă”. *N Engl J Med* 315: 36–41, 1986.
23. Schwartz A. „Aspecte moleculare și celulare ale antagonismului canalului de calciu”. *Am J Cardiol* 70: 6F–8F, 1992.
24. Thomas R, Cray P și Andrews J. „Digitalis: Modul său de acțiune, receptor și SAR”. In *Advances in drug Research* Vol. 19, p. 313–562. Londra: Academic Press, 1990.
25. West CN și Pinson JB. „Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensiunii”. *Pharm Perspect Amb Care* 3: 76, 1991.

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

SECȚIUNEA VI

MEDICAMENTE ACȚIONARE ASUPRA APARATULUI URINAR

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Chapter 1

Sistemul urinar

INTRODUCERE

Rinichii fac activitatea majoră a sistemului urinar. Unitățile structurale și funcționale ale rinichilor sunt nefronul. Importanța clinică a sistemului urinar include hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, insuficiența renală, sindromul nefritic și ciroza. Hemodinamica sistemului renal are capacitatea de a modifica condițiile patologice menționate mai sus.

Funcțiile sistemului renal

Funcțiile sistemului renal sunt următoarele:

Reglarea compușilor ionici din sânge: rinichii ajută la reglarea ionilor din sânge, adică sodiu (Na^+), potasiu (K^+), calciu (Ca^{2+}), clorură (Cl^-) și ionii fosfat (HPO_4^{2-})

Reglarea pH-ului sângelui: rinichii excretă o cantitate variabilă de ioni de hidrogen (H^+) în urină și conservă ionii de bicarbonat (HCO_3^-), care reglează pH-ul sângelui.

Reglarea volumului de lichid: rinichii reglează volumul de sânge prin eliminarea apei din urină.

Reglarea tensiunii arteriale (TA): BP este reglată de rinichi printr-o enzimă numită renină secretată de celulele ju xtra glomerulare, care activează calea renină-angiotensină-aldosteron (RAA). Creșterea reninei determină creșterea TA.

Menținerea osmolarității sângelui: rinichii produc doi hormoni, calcitrol și eritropoietina. Calcitrolul, forma activă a vitaminei D ajută la reglarea homeostaziei calcitrolului, iar eritropoietina stimulează producția de globule roșii (RBC).

Reglarea nivelului de glucoză din sânge: rinichii pot folosi aminoacidul glutaminei

în gluconeogeneză și eliberează sânge pentru a menține nivelul de zahăr.

Excreția deșeurilor metabolite și a substanțelor străine: Produsele metabolice precum amoniacul, ureea, bilurubina, creatinina, acidul uric și alte substanțe, adică toxinele compușilor exogeni și metaboliții medicamentelor etc., sunt excretate prin urină.

Hemodinamica renală este alterată de diuretice în medicina clinică. Aplicaţiile terapeutice ale diureticelor se referă în principal la hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă.

Procesul fiziologic renal normal include filtrarea glomerulară şi reabsorbţia tubulară.

PRINCIPIUL FILTRARII GLOMERULARE

In capilarele glomerulare, printr-un filtru se formeaza o portiune de apa plasmatica, care functioneaza datorita celulelor epiteliale capilare fenestrate si a diaframei de filtrare formata din celule epiteliale; substanţele dizolvate de dimensiuni mici curg cu apă filtrată în spaţiul urinar, în timp ce elementele formate şi macromoleculele sunt reţinute de bariera de filtrare. Filtrarea glomerulară depinde de presiunea hidrostatică din spaţiul capsulei lui Bowman. Rata de filtrare glomerulară (RFG) este în medie de 125 ml/min la bărbaţi şi 105 ml/min la femei. Mecanismul reglează RFG în două moduri - (i) prin ajustarea fluxului sanguin în şi din glom erulus şi (ii) prin modificarea suprafeţei capilare glomerulare disponibile pentru filtrare.

PRINCIPIUL REABSORBŢIEI ŞI SECREŢIEI TUBULARE

Volumul de lichid care intră în tubii contorţi proximali într-o jumătate de oră este mai mare decât volumul total al plasmei sanguine - în mod normal, aproximativ 99% din apa filtrată este reabsorbită. Solutele care sunt reabsorbite atât prin procese active cât şi pasive includ glucoză, aminoacizi, uree şi ioni, adică Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^- (bicarbonaţi) şi HPO_4^{2-} (fosfaţi). Odată ce lichidul trece prin tubul contort proximal, celulele care sunt situate mai distal, reglează procesele de reabsorbţie pentru a menţine echilibrul homeostatic al apei şi al ionilor selectaţi. Majoritatea proteinelor şi peptidelor mici care trec prin filtru sunt, de asemenea, reabsorbite prin pinocitoză. În secreţia tubulară, materialele de transfer din sânge şi celulele tubulare intră în fluidul tubular includ ioni de hidrogen (H^+), potasiu (K^+), amoniu (NH_4^+), creatinina şi anumite medicamente precum penicilina. Transporturile membranare generale sunt pompa Na^+-ATPaza, în membrana bazolaterală, care hidrolizează ATP rezultând transportul Na^+ în spaţiile intracelulare şi interstiţiale. Na^+ poate difuza prin membrana luminală prin canalele de sodiu în celula epitelială în jos prin gradientul electrochimic, care este stabilit de Na^+-K^+-ATPaze basolaterale. În plus, enzima liberă disponibilă în gradient electrochimic pentru Na^+ este prinsă de proteina integrală a membranei luminale, rezultând co-transportatori ai diferitelor substanţe dizolvate împotriva gradientului lor electrochimic prin simporturi (de exemplu Na^+-glucoză, Na^+-H_2PO_4 şi Na^+-aminoacid). Na^+ iese din membrana bazolaterală în spaţiile intercelulare şi interstiţiale prin pompa Na^+; acumularea lor creează o mică diferenţă de presiune osmotică în celulele epiteliale. În epiteliul permeabil la apă, apa se deplasează în spaţiile intracelulare condusă de diferenţa de presiune osmotică . Mişcarea apei în spaţiul intracelular concentrează alte substanţe dizolvate în fluidul tubular, rezultând un gradient electrochimic pentru aceste substanţe în epiteliu. Substantele dizolvate permeabile prin membrană se deplasează apoi în jos pe gradienţii lor electrochimici în spaţiile intracelulare atât prin căi transcelulare (de exemplu difuzie simplă, simportori, antiportori, uniportori şi canale) cât şi paracelulare. Substanţele dizolvate impermeabile la membrană care rămân în lumenul tubular sunt excretate în urină cu o cantitate obligatorie de

apă. Pe măsură ce apa și substanțele dizolvate se acumulează în spațiul intracelular, presiunea hidrostatică crește, oferind o forță motrice pentru fluxul de apă în vrac.

Există și alte mecanisme care secretă secreții de acid organic și baze organice. Există nouă acizi organici diferiți și cinci transportatori de baze organice diferiți. Alte reglementări includ cation și anion prin Ca^{2+} -ATPaza, simport Na^{+} -Pi (fosfat anorganic de sodiu), antiport Na^{+} -Mg^{+} și Mg^{2+} ATPaza.

Viteza de excreție urinară poate fi exprimată prin următoarea ecuație:

Debitul urinar = Filtrare glomerulară + Secreţie tubulară −Reabsorbţie tubulară

Chapter 2

Diuretice

INTRODUCERE

Diureticele cresc rata fluxului de urină și excreția de sodiu și sunt utilizate pentru a ajusta volumul sau compoziția lichidelor corporale într-o varietate de situații clinice, inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, sindrom nefritic și ciroză. Filtrarea normală a fluidelor în corpul uman este de 180 de litri și se formează aproximativ 1,5 litri de urină în 24 de ore.

Diureticele actioneaza in primul rand prin inhibarea reabsorbtiei tubulare; doar o scădere de 1% a reabsorbției tubulare ar produce mai mult decât dublul producției de urină. Acțiunea depinde de medicament, acționând asupra diferitelor simporturi și antiporturi prezente în nefron. Toate transporturile depind de purtătorii membranei bazolaterale, în special în reabsorbția tubulară, care este împărțită în patru locuri:

1. tubul proximal (PT)
2. Membru ascendent al ansei henle (AscLH)
3. Segment de diluare cortical al ansei de henle
4. tubul distal (DT)
5. Conducta colectoare

Tubul proximal: Transportul Na^+ și K^+ cuplat cu reabsorbția activă a glucozei, aminoacizilor, alți anioni organici și PO_4^{3-} sunt transportați prin simportori specifici. Schimbul cu H^+ are loc în celulele PT, care secretă H^+ cu ajutorul anhidrazei carbonice (*CAse*). H^+ schimbă ioni cu Na^+-H^+ antiporter situat în membrana luminală și formează H_2CO_3 prin combinarea cu HCO_3^- . Acest H2CO3 este spart în H2O + CO2 prin marginea periei *CAse* ; atât H2O cât și CO2 difuzează în interiorul celulei și se recombină pentru a forma H2CO3 cu H^+ . HCO_3^- disociat din celulă este transportat în lichidul extracelular cortical (ECF) de către membrana bazolaterală, simportor Na^+-HCO_3^- rezultând reabsorbția netă a $NaHCO_3$. Reabsorbția HCO_3^- acetat, PO_4^- aminoacid și alți anioni produce o forță motrice pasivă pentru ca Cl^- să difuzeze prin calea paracelulară.

Limbă ascendentă a ansei lui Henle: în porțiunea medulară, un purtător de membrană terminal distinct transportă ioni în raportul stoechiometric de Na^+–K^+–$2Cl^-$ și nu este electrogen. Na^+ care intră în celulă este pompat în ECF de către Na^+ - K

$^{+}$ ATPaza la membrana bazolaterală. În plus, un simportor Na^{+}-Cl^{-} mută Cl^{-} în jos pe gradientul său electrochimic în ECF și mută Na^{+} de-a lungul.

Segmentul cortical de diluare a ansei lui Henle: Absoarbe sarea prin Na^{+}–Cl^{-} siport.

Tubul distal și canalul colector: în DT și canalul colector Na^+ este din nou reabsorbit activ; echilibrul cation-anion fiind menținut parțial prin difuzie pasivă de Cl^- și parțial prin secreția de K^+ și H^+. Absorbția Na^+ la acest loc are loc printr-un canal specific de Na^+ sensibil la amiloride și este controlată în mare măsură de aldosteron. Membrana luminală asigură o pompă secretorie activă pentru H^+, care este din nou guvernată de mișcarea Na^+ în difuzie inversă.

Acestea sunt procesele fiziologiei renale pentru reabsorbția apei și a mineralelor în organism. Blocarea simportatorilor și antiporturilor cu diferite medicamente asigură efectul diuretic în funcție de locul de acțiune.

CLASIFICARE

Diureticele pot fi clasificate în următoarele două categorii:

I. Diuretice mercuriale

OHHHH

RCN CCC Hg X

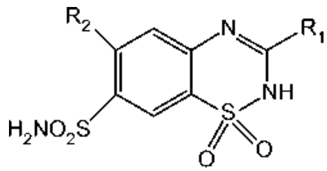
H OR$_1$ H

Nume	R	R_1	X
Mersalyl	OCH_2COONa	$-CH_3$	Teofilina
Mercurofilina	H3CCH3 CH_3 NaOOC	$-CH_3$	Teofilina
Mercaptomerin	H3CCH3 CH_3 NaOOC	$-CH_3$	$–SCH_2COOH$
Cloromedrodrină	-NH2	$-CH_3$	– Cl
Meretoxilina	OCH_2COONa	$–CH_2CH_2OCH_3$	-OH
Meralluridă	$NaOOCCH_2CH_2CONH-$	-CH3	-OH

II. Diuretice nonmercuriale

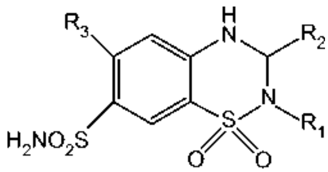
Diureticele nemercuriale pot fi clasificate pe baza structurii lor chimice, după cum urmează:

o. Derivați tiazidici



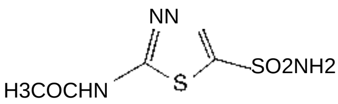
Nume	R 1	R 2
Clortiazidă	– H	– Cl
Benztiazidă	–CH2 –S – CH2 – C6H5	– Cl
Flumetiazid	– H	– CF_3

b. Hidrotiazide

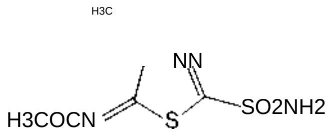


Nume	R 1	R 2	R 3
Hidroclorotiazidă	– H	– H	– Cl
Bendroflumetiazid	– H	–CH2C6H5	– CF_3
Ciclotiazidă	– H		– Cl
Hidroflumetiazida	– H	– H	– CF_3
Ciclopentiazidă	– H	H2C	– Cl
Triclorometiazidă	– H	–$CHCl_2$	– Cl
butiazidă	– H	–CH2CH (CH3) 2	– Cl
Meticlotiazidă	-CH_3	–CH2Cl	– Cl
Politiazidă	-CH_3	–CH2 –S – CH2 –CF3	– Cl

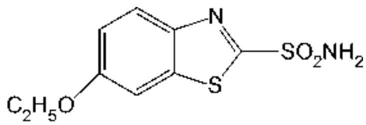
c. Inhibitori
de CAS



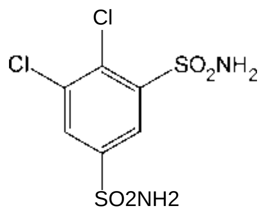
Acetazolamidă



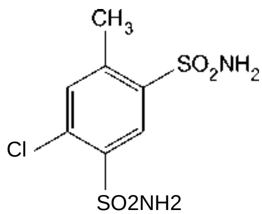
Metazolamidă



Ethoxozolamide

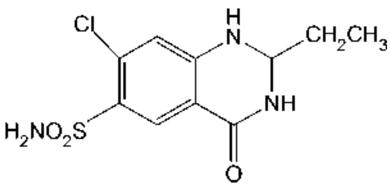


Diclorofenamidă

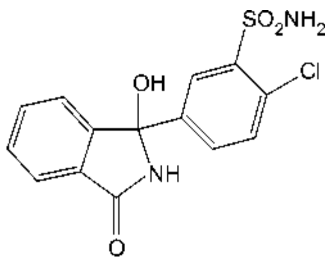


Disulfamidă

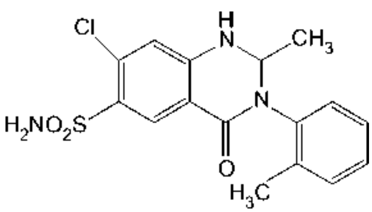
d. Diuretice
sulfonamide



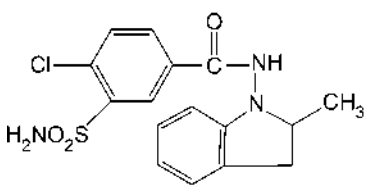
Quinetazonă (Quinazolinone)



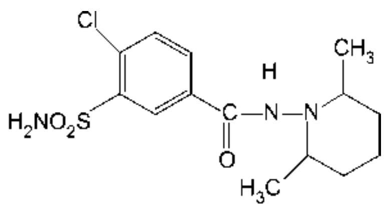
clorotalidonă



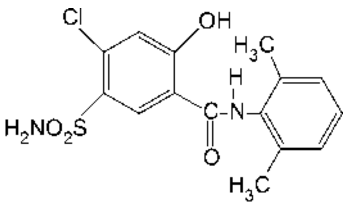
Metolazonă



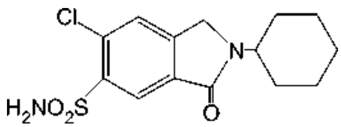
Indapamidă (Benzhidrazidă)



Clopamidă (Benzhidrazidă)

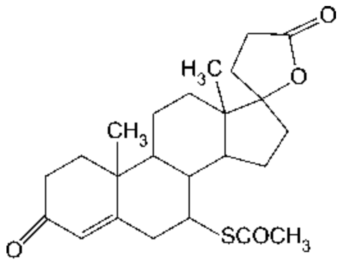


Xipamidă (salicilanilid)

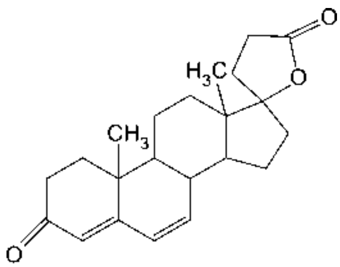


Clorexolona (Oxoisoindoli)

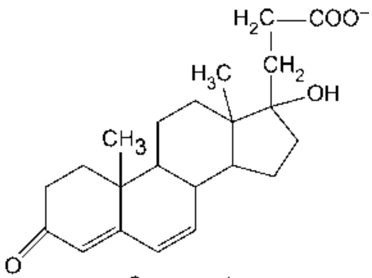
e. Inhibitori de aldosteron



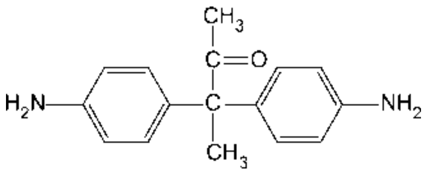
Spironolactone



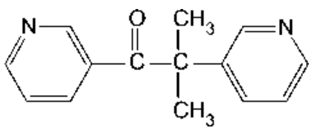
Canrenone



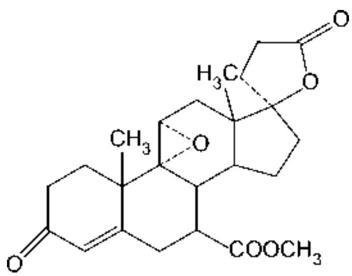
Canrenoate



Amphenone B

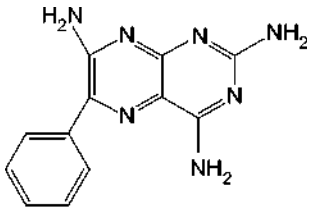


Metiraponă

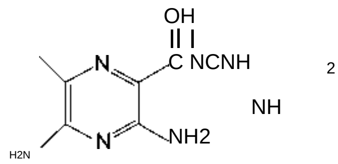


Eplerenonă

f. Derivați de pteridină și compuși înrudiți

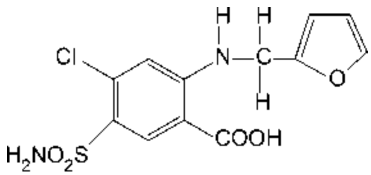


Triamterene

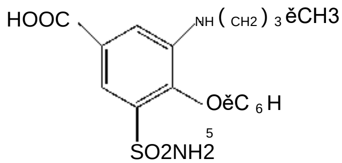


Amiloride

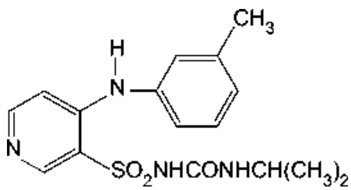
g. derivați ai acidului sulfomoil benzoic



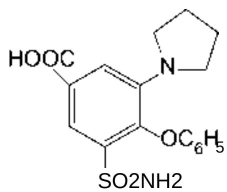
Furosemid



Bumetanida

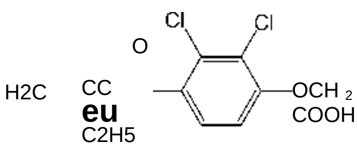


Toresemid

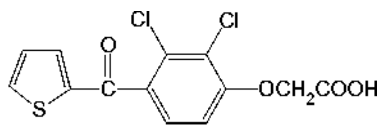


Piretanida

h. Derivați ai acidului fenoxiacetic

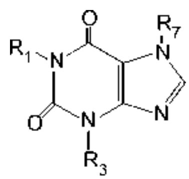


Acid etacrinic



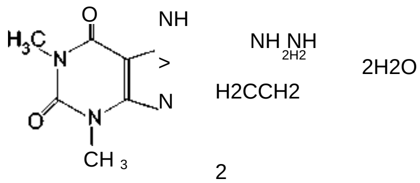
Ticrynafen

i. Derivați de purină sau xantină

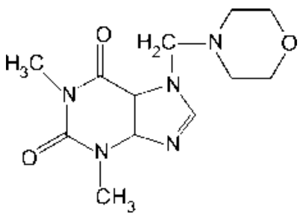


Nume	R_1	R_3	R_7
Cofeină	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$
Teofilina	$-CH_3$	$-CH_3$	– H
Teobromina	– H	$-CH_3$	$-CH_3$

Aminofilină



Xanturil

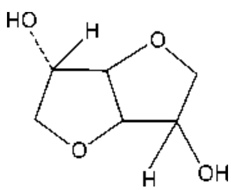


j. Diuretice osmotice

Sarea de sodiu și potasiu, ureea, zaharoza, manitolul, trometamolul, fosfatul acid de sodiu, acetatul de potasiu și glicerina sunt diureticele osmotice.

O
II
H_2N C NH_2

Urea



Isosorbide

CH20H
HO C H
HO C H
HC OH
HC OH
CH20H

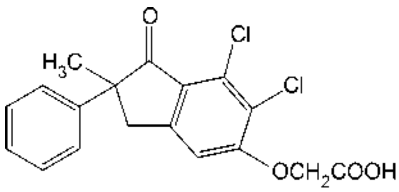
Manitol

k. Diuretice acide

Clorura de amoniu este un diuretic acid.

l. Diuretice uricozurice

i. Indacrinonă



m. Diverse
Exemplu: Muzolimină

SINTEZĂ ȘI PROFIL MEDICAMENTUL

I. Diuretice mercuriale

Calomelul a fost folosit de Paracelsus în secolul al XVI-lea ca diuretic. Majoritatea diureticelor mercuriale au aceeași structură generală, care este un lanț de cel puțin trei atomi de carbon cu un atom de mercur la un capăt al lanțului. Gruparea R este de natură hidrofilă, ceea ce determină distribuția și excreția târzie a compusului. Natura substituentului α afectează toxicitatea compusului, iritația la locul injectării și viteza de absorbție.

H

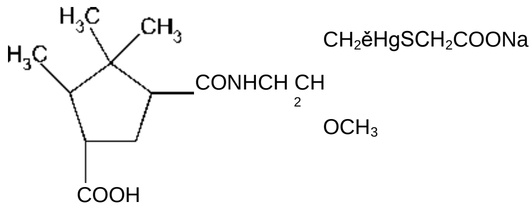
YěCH $_2$ěCě CH $_2$ě HgěX

SAU

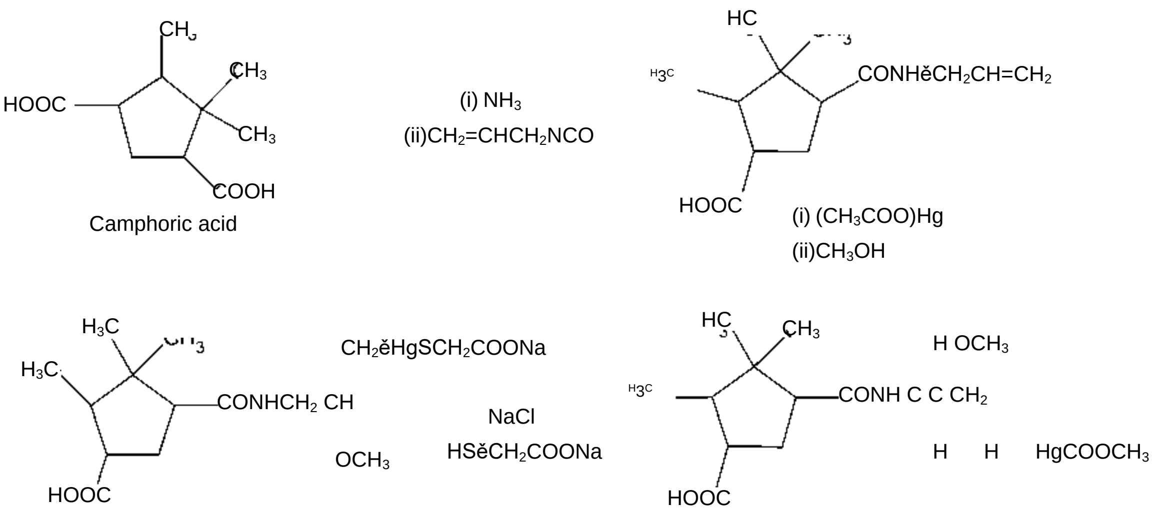
X-OH, halogenură sau fragment heterociclic
Y—catenă laterală substituită sau funcție aromatică R—grupare metil

Mod de acțiune: Aceste medicamente inhibă în primul rând co- *transportatorul Na* $^+$ - K $^+$ - 2Cl în membrul ascendent al ansei Henle și produc urină acidă. Implică în interacțiunile cu enzimele sulfhidril din tubii renali.

I. Mercaptomerin de sodiu


H3C
CH3
H3C
CONHCH CH
2
CH2ěHgSCH2COONa
OCH3
COOH

Synthesis



Mercaptomerin sodium

11. Chloromerodri

H H

H_2N CONH C C CH_2HgCl

H OCH_3

Chloro- (2-methoxy-3-uriedopropy1) -mercury

Synthesis

H_2N CO

H_2C $CHCH_2$ NH + $Hg(CH_3COO)_2$ $\xrightarrow{CH_3OH}$ H_2N CONH C C CH_2Hg OCO

H H

H OCH_3 CH_3

N-propyl-2-ene-urea

NaCl

HH

H2N CONH CC CH2HgCl

H OCH_3

Cloromedrodrină

Utilizări: Este utilizat în tratamentul insuficienței cardiace congestive datorate edemului, nefritei cronice, ascitei bolilor hepatice și edemului nefrotic.

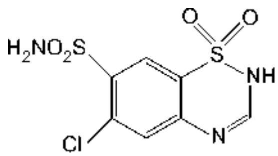
Doza: Doza orală uzuală este de 18,3 până la 73,2 mg pe zi (≡ 10 până la 40 mg de mercur pe zi).

II. Diuretice nemercuriale

II. o. tiazide

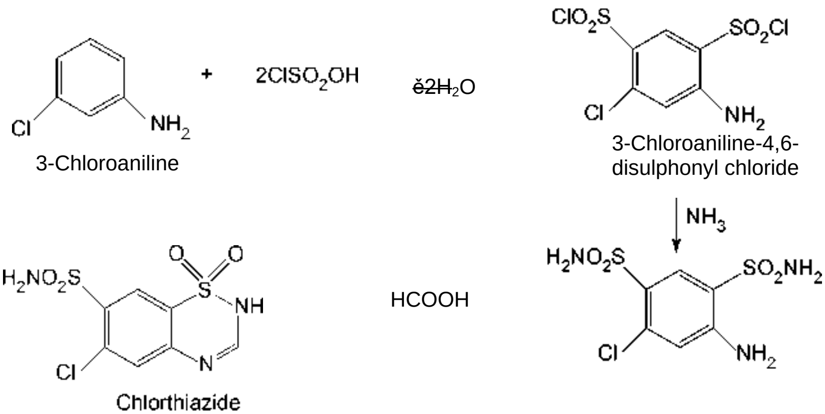
Modul de acțiune al tiazidelor și hidrotiazidelor: Locurile de acțiune pentru aceste medicamente sunt segmentul de diluare corticală sau DT. Aici ele inhibă Na^{+}-Cl^{-} simport la nivelul membranei luminale.

I. Clortiazidă



6-Clor-1,2,4-benotiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză

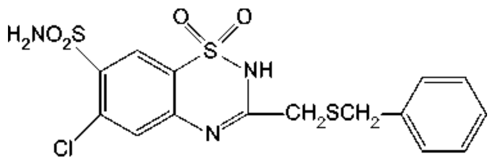


Proprietăți și utilizări: Clortiazida este o pulbere cristalină albă, solubilă în soluții diluate de hidroxizi alcalini, ușor solubilă în apă și în alcool și puțin solubilă în acetonă. Este un prototip de derivat al benzotiadiazinei, utilizat în tratamentul edemului asociat cu insuficiență cardiacă congestivă, tulburări renale și hepatice.

Test: Se dizolvă proba în dimetilformamidă și se titrează împotriva hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M în 2-propanol. Determinați potențiometric punctul final.

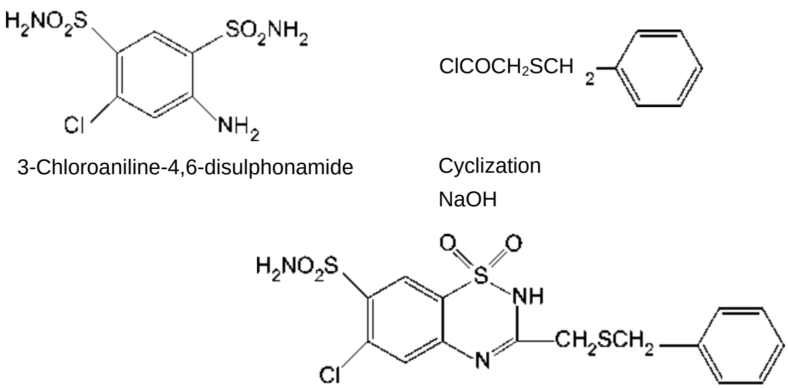
II. Benztiazidă (Exna, Aquataq)

3-[(Benzylthio)methyl]-6-chloro-2*H*-1,2,4-benothiadiazine-7-sulphonamide-1,1-dioxide



3-[(Benzylthio)methyl]-6-chloro-2*H*-1,2,4-benothiadiazine-7-sulphonamide-1,1-dioxide

Synthesis



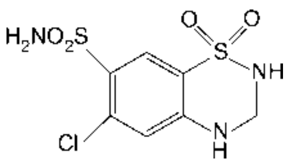
Benzthiazide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, cu miros și gust caracteristic. Benztiazida este solubilă în apă, alcool, cloroform sau eter și în soluții alcaline. Este utilizat în tratamentul edemului asociat cu insuficiență cardiacă congestivă, tulburări renale și hepatice.

Doza: De obicei, ca diuretic, doza inițială este de 50 până la 200 mg pe zi; întreținere, 50 până la 150 mg pe zi; uzual, antihipertensiv, inițial, 50 mg de două ori/zi; întreținere, doză maximă de 50 mg de trei ori pe zi.

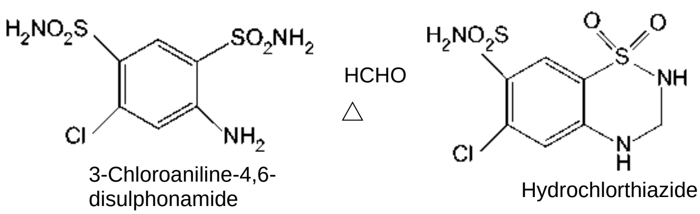
III. b. Hidrotiazide

i. Hidroclorotiazidă (hidrură, acvazidă, bpzidă)



6-clor-3,4-dihidro-1,2,4-benotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Hidroclorotiazida este o pulbere cristalină albă, care este solubilă în acetonă și soluții de hidroxid alcalin diluat, dar puțin solubilă

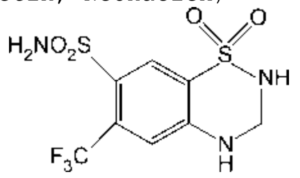
în alcool. Este similar cu clorotiazida, dar este de zece ori mai puternic. Folosit în tratamentul edemului asociat cu insuficiență cardiacă congestivă, tulburări renale și hepatice.

Test: Se dizolvă proba în dimetil sulfoxid și se titrează împotriva hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M în 2-propanol. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: 25 până la 200 mg pe zi; de obicei 50 mg o dată sau de două ori pe zi.

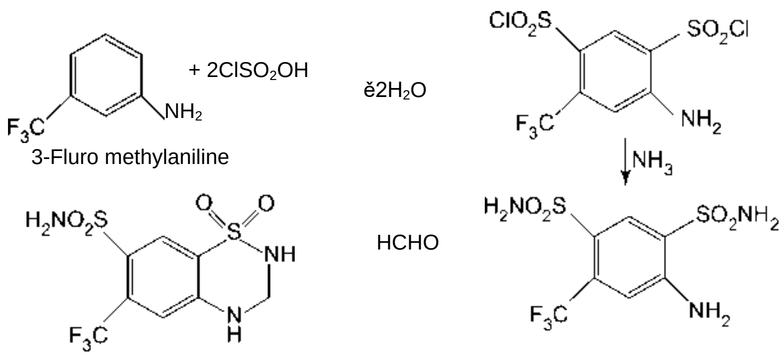
Forme de dozare: comprimate de hidroclortiazidă IP, BP, soluție orală de co-amilozidă BP, comprimate de co-amilozidă BP, comprimate de co-triamterzidă BP

ii. Hidroflumetiazid (Naturetin, Neonaclex)



3,4-Dihidro-6(trifluormetil)-2H - 1,2,4-benotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



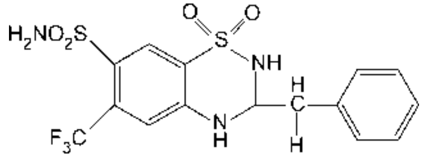
Proprietăți și utilizări: Hidroflumetiazida este o pulbere cristalină albă, practic insolubilă în apă și eter, solubilă în etanol. Este un diuretic tiazidic oral puternic, utilizat în tratamentul edemului asociat cu insuficiență cardiacă, tensiune premenstruală și ciroză hepatică.

Test: Se dizolvă proba în piridină anhidră și se titează împotriva hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: 25 până la 200 mg, de obicei 50 până la 100 mg pe zi.

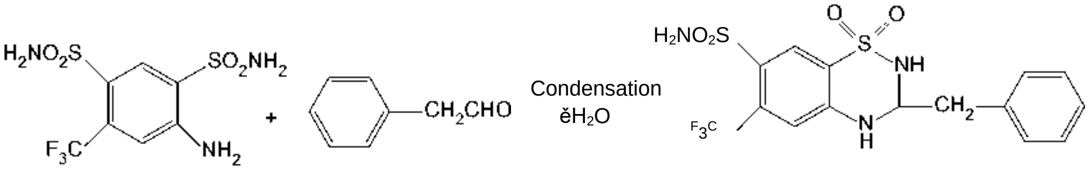
Forme de dozare: comprimate de hidroflumetiazid BP

iii. Bendroflumetiazid (Diucardin, Saluron)



3-benzil-3,4-dihidro-6(trifluormetil)-2H - 1,2,4-benotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



3-amino-trifluormetil-fenil disulfonamidă   acetaldehidă   benzen-4,6-   Bendro flumethiazide

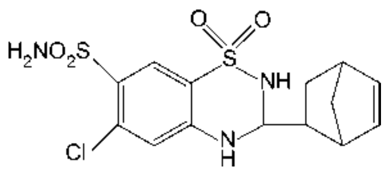
Proprietăți și utilizări: Bendroflumetiazida este o pulbere cristalină albă, practic insolubilă în apă, solubilă în acetonă și etanol. Un diuretic tiazidic puternic eficient pe cale orală are atât acțiuni diuretice, cât și antihipertensive.

Test: Se dizolvă proba în dimetil sulfoxid și se titrează împotriva hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M în 2-propanol. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: inițială, diuretic 5 până la 20 mg pe zi; întreținere, 2,5 până la 5 mg pe zi; ca antihipertensiv, inițial 5 până la 20 mg pe zi, întreținere, 2,5 până la 15 mg pe zi.

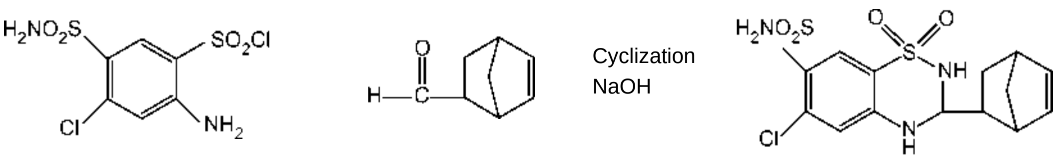
Forme de dozare: Bendroflumetiazide comprimate BP

iv. Ciclotiazidă (Anhydron, Fludil)



6-clor-3,4-dihidro-3-(5-nor-bornen-2-il)-2H- *1,2,4* -benzotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



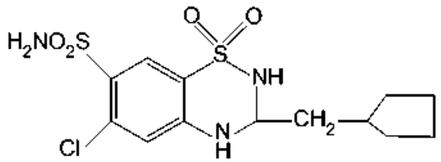
3-Chloroaniline-4,6-disulphonamide   5-Nor-born-2-carbonaldehyde   Cyclothiazide

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere albă, inodoră, solubilă în alcool sau metanol, dar insolubilă în apă, cloroform sau eter. Folosit atât ca diuretic, cât și ca antihipertensiv.

Doză: Doză inițială uzuală ca diuretic, 1 până la 2 mg/zi; întreținere, 1 până la 2 mg în zile alternative sau de 2 sau 3 ori pe săptămână; ca antihipertensiv,

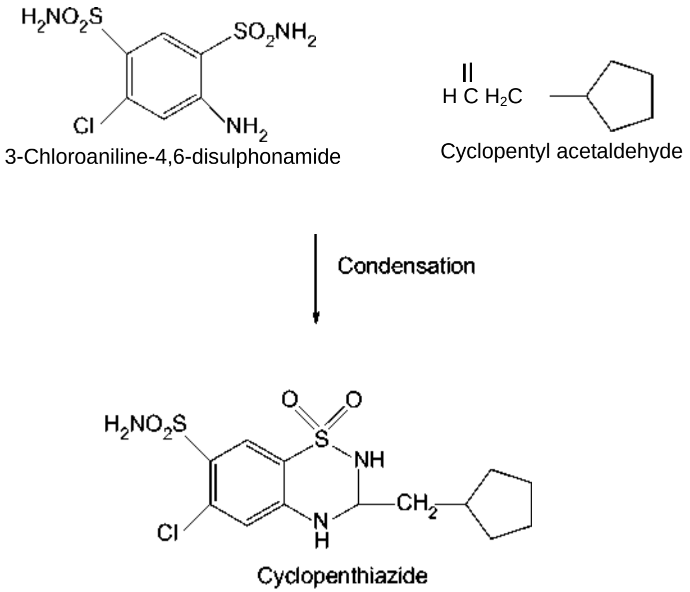
2 mg de 1 până la 3 ori pe zi.

v. Ciclopentiazidă (Navidrex)



6-Clor-3-(ciclopentilmetil)-3,4-dihidro- *2H*- 1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Ciclopentiazida este o pulbere albă, practic insolubilă în apă, solubilă în acetonă și etanol, foarte puțin solubilă în eter. Este utilizat în tratamentul edemelor asociate cu insuficiență cardiacă congestivă și tulburări renale și hepatice.

Test: Se dizolvă proba în butilamină și se titează împotriva hidroxid de tetrabutilamoniu 0,1 M folosind ca indicator soluție de magneson.

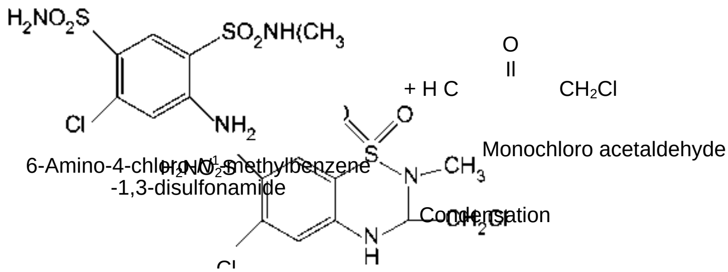
Doza: Pentru edem, doza uzuală inițială este de 0,5 până la 1 mg pe zi, redusă la 250 până la 500 µg/zi sau 500 µg în zile alternative; pentru hipertensiune arterială, de obicei 250 până la 500 µg/zi fie singur, fie în asociere cu alți agenți antihipertensivi.

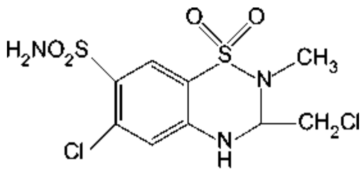
Forme de dozare: Ciclopentiazidă comprimate BP

vi. Metilclotiazidă (Enduron)

6-Clor-3-(clorometil)-3,4-dihidro-2-metil- *2H*- 1,2,4-benzotiazidă-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Sinteză



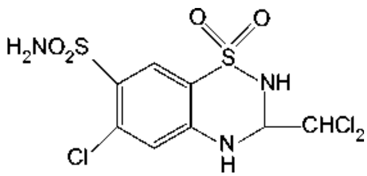


Methylclothiazide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, inodoră, insipid, solubilă în apă, alcool, cloroform sau eter și acetonă. Este eficient ca agent diuretic și antihipertensiv. Este de aproximativ 100 de ori mai puternic decât clorotiazida.

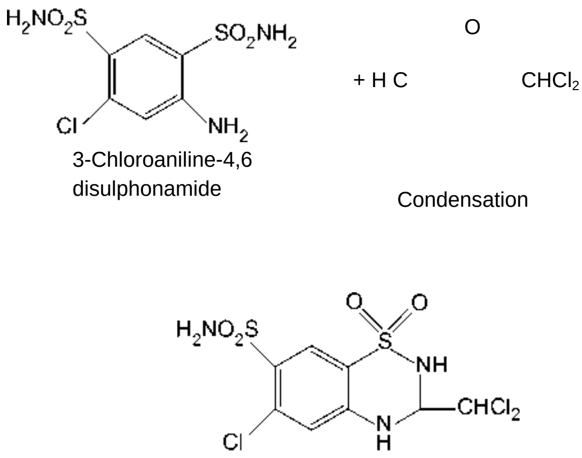
Doză: menținerea dozei uzuale, deoarece diuretic și antihipertensiv este de 2,5 până la 10 mg o dată pe zi,

vii. Triclormetiazida (Metahidrina, Naqua)



6-Clor-3-(diclormetil)-3,4-dihidro- *2H*- 1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Synthesis

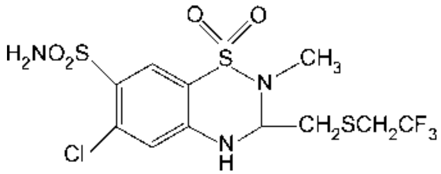


Trichlormethiazide

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă, inodoră, uneori cu un miros caracteristic, solubilă în apă, alcool, cloroform sau eter. Este folosit ca agent antihipertensiv.

Doza: Doza uzuală este de 2 până la 4 mg de două ori pe zi; întreținere 2 până la 4 mg o dată/zi.

viii. Politiazidă (Renese)



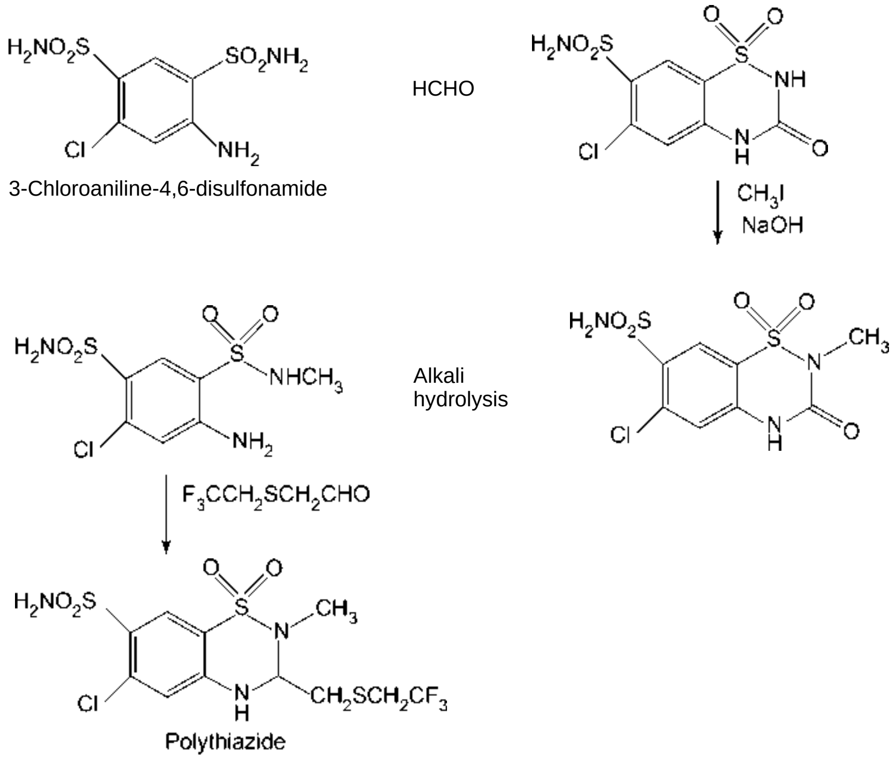
6-clor-3,4-dihidro-2-metil-3-[2,2,2-trifluoretil tiometil]-2H - 1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamidă-1,1-dioxid

Proprietăți și utilizări: Este o pulbere cristalină albă cu miros caracteristic, solubilă în apă, alcool, cloroform, sau eter, acetonă și carbonați sau hidroxizi alcalini apoși. Folosit ca agent puternic diuretic și antihipertensiv.

Test: Se dizolvă proba în metanol și se măsoară absorbanța după diluții adecvate la maxim 268 nm folosind spectrofotometrul ultraviolet.

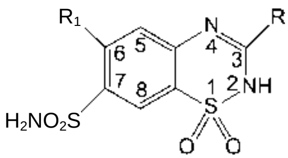
Doză: Ca diuretic, de obicei 1 până la 4 mg/zi; ca antihipertensiv, 2 până la 4 mg după caz.

Sinteză



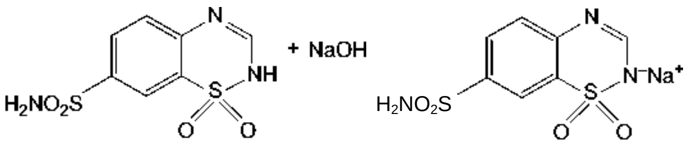
Forme de dozare: comprimate de politiazidă BP

SAR al Thiazide Diruretics



- Poziția a 2-a poate tolera prezența grupărilor alchil mici, cum ar fi CH_3 .
- Substituenții cu caracter hidrofob în poziția a 3-a măresc activitatea saluretică de 1000 de ori. Substituenții includ $-CH_2CI$, $-CHCI_2$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2S$, $-CH_2$ - C_6H_5 . Creșterea activității saluretice se corelează cu liposolubilitatea.
- Saturația dublei legături între pozițiile a 3-a și a 4-a a nucleului crește activitatea diuretică de aproximativ 3 ori până la 10 ori. Exemplu: hidroclortiazidă.
- Atomul de hidrogen din poziția a 2-a este mai acid datorită prezenței electronului învecinat cu tragerea grupului sulfon.

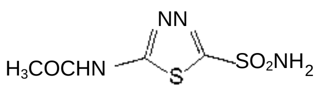
- Un sulfamoil liber sau o grupare sulfamoil potențial liberă în poziția a 7-a este esențială pentru activitate. N7 ⁻ caproil clortiazida este excretată sub formă de corotiazidă, pierderea grupării sulfamoil elimină efectul diuretic, dar nu și acțiunea antihipertensivă, de exemplu, diazoxidul.
- Înlocuirea directă a poziției a 4-a, a 5-a sau a 8-a cu o grupă etil duce de obicei la scăderea activității diuretice.
- Înlocuirea poziției a 6 ⁻ᵃ cu un grup activator este esențială pentru activitatea diuretică. Substituenții includ grupele Cl, Br și CF_3 .
- Protonii acizi favorizează formarea de sare de sodiu solubilă în apă care poate fi utilizată pentru administrarea intravenoasă a diureticelor.



II. c. *CAse* inhibitors

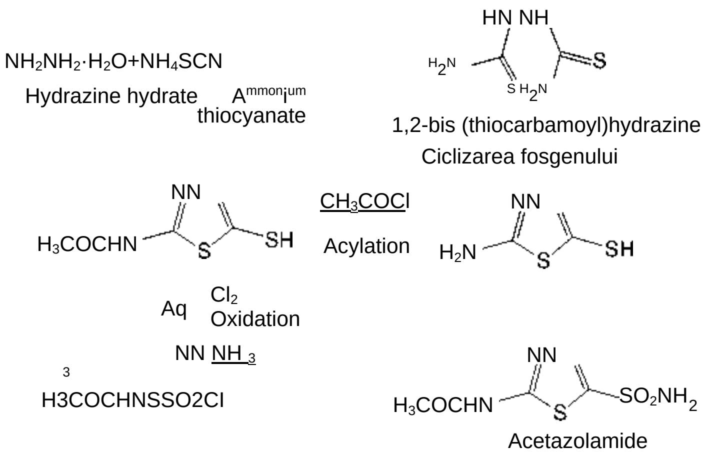
Mod de acțiune: *CAse* este o enzimă prezentă în PT care catalizează reacția reversibilă, $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3$. Acidul carbonic ionizează spontan sub formă de H_2CO_3 У $H^+ + HCO_3^-$. Inhibitorii *de CAse* inhibă reversibil *CAza* rezultând încetinirea hidratării CO_2 și scad disponibilitatea H^+ de a schimba cu Na^+ luminal prin antiporter $Na^+ - H^+$.

i. Acetazolamidă (Acetamidă, Diamox, Ana)



N- (sulfonamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamidă

Sinteză



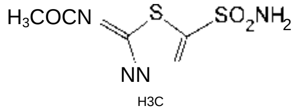
Proprietăți și utilizări: Acetazolamida este o pulbere cristalină albă, solubilă în soluții diluate de hidroxid alcalin , ușor solubilă în apă și în alcool. Este un inhibitor de CAze eficient pentru tratamentul adjuvant al edemului datorat insuficienței cardiace congestive, edemului indus de medicamente, absența și alte epilepsii centruencefalice , glaucomul cronic simplu (cu unghi deschis), glaucomul secundar când se dorește scăderea presiunii intraoculare înainte de intervenția chirurgicală. Acetazolamida este folosită în tratamentul edemului indus de medicamente, al edemului cauzat de insuficiența cardiacă congestivă și al epilepsiei mici.

Test: Se dizolvă proba în dimetilformamidă și se titează cu hidroxid de sodiu etanolic 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: Doza uzuală este de 250 mg de 2 până la 4 ori pe zi.

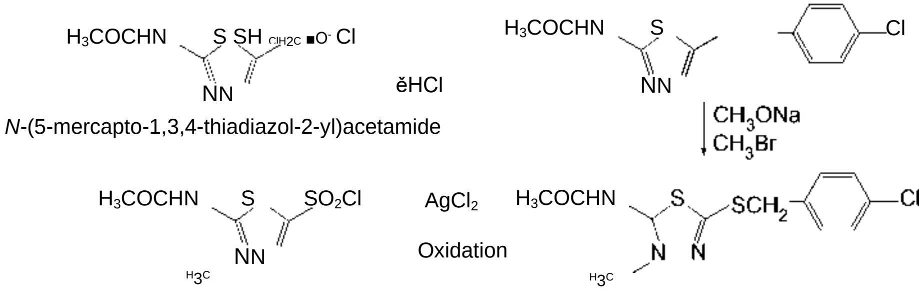
Forme de dozare: acetazolamidă comprimate IP, BP

ii. Metazolamidă (Neptazan)



N- (4-metil-2-sulfonamido-1,3,4-tiadiazolin-5-iliden)acetamidă

Sinteză



NH3

H3COCHNSSO2NH2

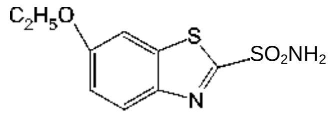
N N
H3C Metazolamidă

Proprietăți și utilizări: Metazolamida este disponibilă sub formă de pulbere cristalină albă sau galbenă, cu miros ușor, care este solubilă în apă, în alcool sau în acetonă și dimetilformamidă. Este un inhibitor de CA mai puternic decât acetazolamida prototip și este rareori utilizat ca diuretic. Metazolamida prezintă o penetrare îmbunătățită în ochi, o proprietate care contribuie la utilitatea sa în tratamentul glaucomului. Este utilizat în tratamentul edemului indus de

medicamente, al edemului cauzat de insuficiența cardiacă congestivă și al epilepsiei mici.

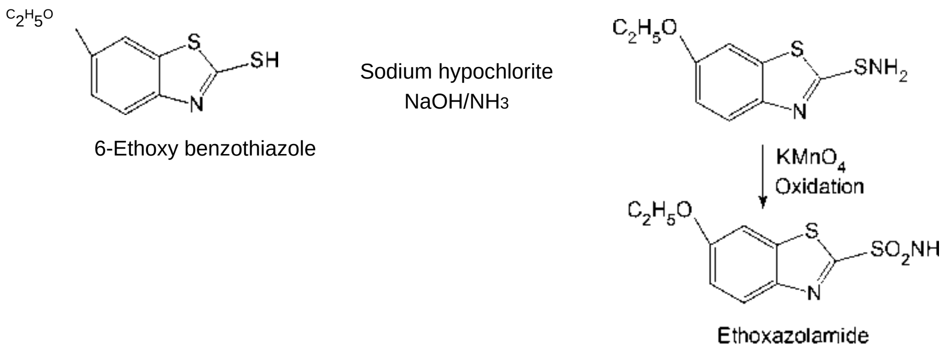
Doză: 100 până la 600 mg pe zi; de obicei 50 până la 100 mg de 2 până la 3 ori/zi.

iii. Etoxazolamidă (Carolrază)



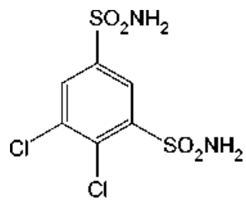
6-Ethoxy-2-benzothiazole sulphonamide

Sinteză



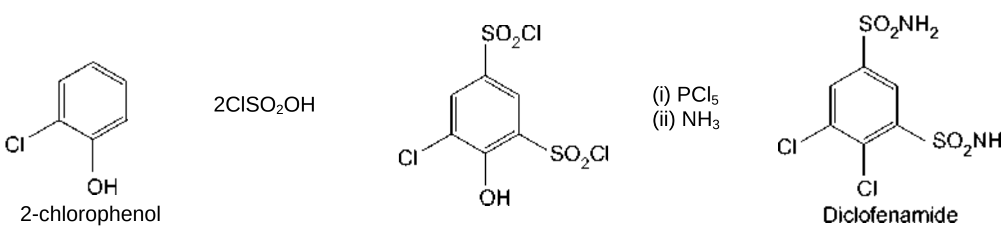
Utilizări: este utilizat în principal în glaucomul acut cu unghi închis, glaucomul simol cronic și glaucomul secundar.

Doză: De obicei 125 mg de 2 până la 4 ori pe zi. **iv. Diclofenamidă** (Daranide, Oratrol)



4,5-Dichloro-*m*-benzenedisulphonamide

Sinteză

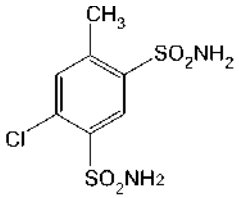


Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă cu miros caracteristic, solubilă în apă, hidroxid de sodiu, alcool și eter. Folosit ca diuretic și pentru tratamentul primar și acut

faza glaucomului secundar. Produce mai puțină refractare acidotică la acțiunea diuretică decât acetazolamida. Este utilizat pentru tratamentul atât al glaucomului primar, cât și al celui secundar.

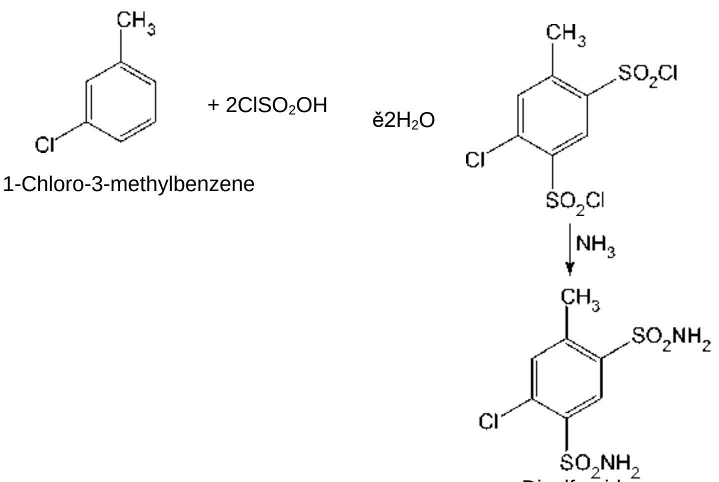
Doză: 50 până la 300 mg pe zi; de obicei 25 până la 50 mg de 1 până la 3 ori pe zi.

v. Disulfamidă (Diluen)



5-Chlorotoluene-2,4-disulphonamide

Sinteză



Disulfamide

Utilizări: Se utilizează în tratamentul edemului.

Doză: Pentru edem, doza uzuală inițială este de 200 mg pe zi timp de 5 zile pe săptămână sau în zile alternative, redusă la 100 mg pe zi.

SAR de inhibitori *ai CA*

Două grupe de inhibitori *de CAze* sunt

1. Sulfonamide heterocilice
2. Derivați meta-disulfamoil benzen

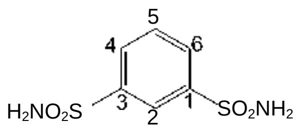
1. Sulfonamide heterocilice

NN

H2NO2S S NHCOCH 3

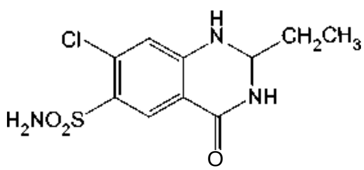
- Gruparea C-2 sulfamoil este importantă pentru activitate.
- Fragmentul sulfamolil liber este necesar pentru a se lega cu Zn ++ în enzimă; prin urmare, substituția grupării sulfamoil dă compus inactiv.
- Fragmentul la care este atașată gruparea sulfamoil trebuie să aibă un caracter aromatic.
- Sulfonamidele heterociclice cu coeficient de partiție mai mare și cea mai mică valoare Pka au cele mai mari activități inhibitoare ale CAzei și diuretice. Exemplu: acetazolamidă, metazolamidă.
- *N*- alchilarea cu gruparea metil pe ciclul *N*- a acetazolamidei dă compusul activ (metazolamidă).

2. *m* -Derivaţi de disulfamoil benzen



- *m* -Disulfamoilbenzenul nu au activitate diuretică.
- M-sulfamoilbenzenul substituit prezintă activitate diuretică.
- Porţiunea sulfamoil nesubstituită este esenţială pentru activitate; orice substituție duce la afectarea potenței compusului.
- Fragmentul sulfamoil poate fi înlocuit cu grupări electrofile similare (de exemplu, carboxil, carbamoil) care pot crește potența compusului.
- Activitatea diuretică maximă este obţinută atunci când al patrulea este substituit cu grupa CI, Br, CF3 sau NO2 .
- Înlocuirea grupării amino în poziţia a 6-a măreşte activitatea aleuronică, dar scade activitatea inhibitorului *CAze*.

11. d. derivați de sulfonamide i. Quinetazonă (Hydromox)

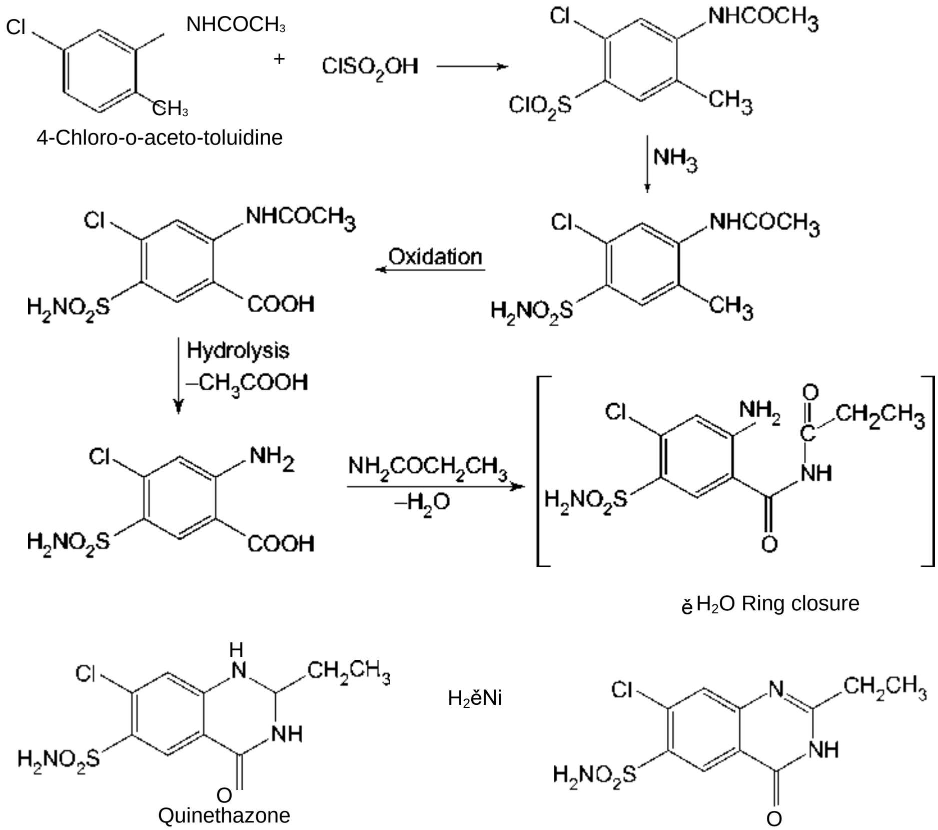


7-Clor-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-chinazolin sulfonamidă

Proprietăți și utilizări: Quinetazona este un derivat de chinazolină cu efect similar 6-tiazidei. Este o pulbere cristalină albă-gălbuie, inodoră, solubilă în apă și alcool și liber solubilă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini. Înlocuirea grupării sulfonă inelă în tiazidă cu randamente carbonil

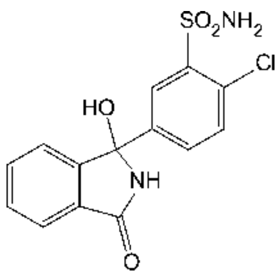
quinazlone. Acești compuși au același răspuns diuretic ca și tiazidele. Cel mai puternic compus al seriei, quinethazone are un raport ridicat de excreție Na^{+}/K^{+}. Folosit atât ca diuretic, cât și ca antihipertensiv.

Sinteză



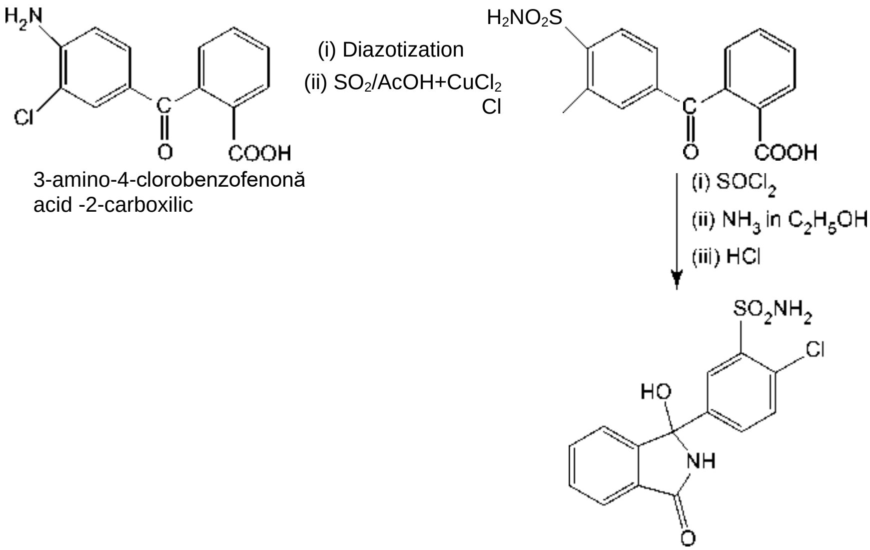
Doză: 50 până la 200 mg/zi; de obicei 50 până la 100 mg o dată pe zi.

ii. Clortalidonă (Hygroton)



2-Clor-5-(1-hidroxi-3-oxo-1-izoindolinil)benzen sulfonamidă

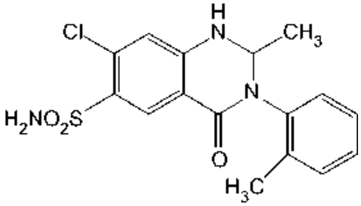
Synthesis



Chlorthalidone

Proprietăți și utilizări: Clortalidona este un diuretic nontiazidic eficient pe cale orală. Este un adjuvant în edemul asociat cu insuficiența cardiacă congestivă și este utilizat în tratamentul edemului asociat cu obezitatea, sarcina, bolile renale, ciroza hepatică, sindromul premenstrual și în insuficiența cardiacă congestivă.

Doză: Ca diuretic, 50 până la 200 mg pe zi sau zi alternativă; de obicei 100 mg o dată pe zi, ca antihipertensiv, 100 mg pe zi alternativă sau 50 mg pe zi.

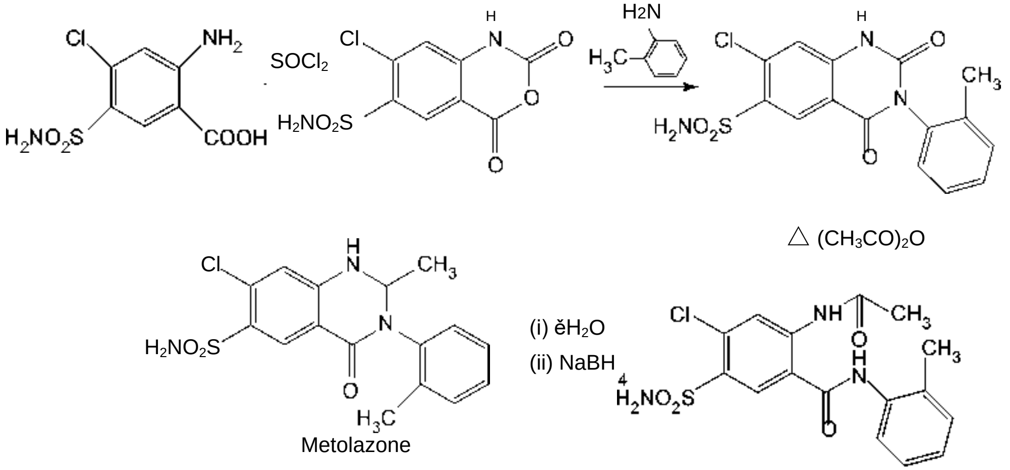


iii. Metolazonă (Diulo, Zaroxolyn)

7-clor-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-3-(2-metilfenil)-4-oxo-6-chinazolin sulfonamidă

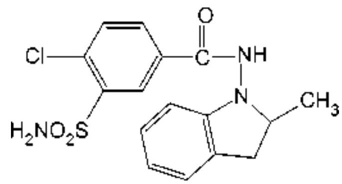
Proprietăți și utilizări: Metolazona este o pulbere cristalină incoloră, inodoră, fără gust, puțin solubilă în apă sau alcool, dar solubilă în solvenți organici. Este un diuretic netiazidic derivat din chinazolină, își exercită efectul diuretic în TP și în segmentul cortical al membrului ascendent al henle sau tubului contort distal. Pacienții cu insuficiență renală cronică stabilă, needematoasă și doze mari de metazolină cresc semnificativ fluxul de urină. Este utilizat pentru hipertensiune arterială și edem care însoțește insuficiența cardiacă congestivă.

Sinteză



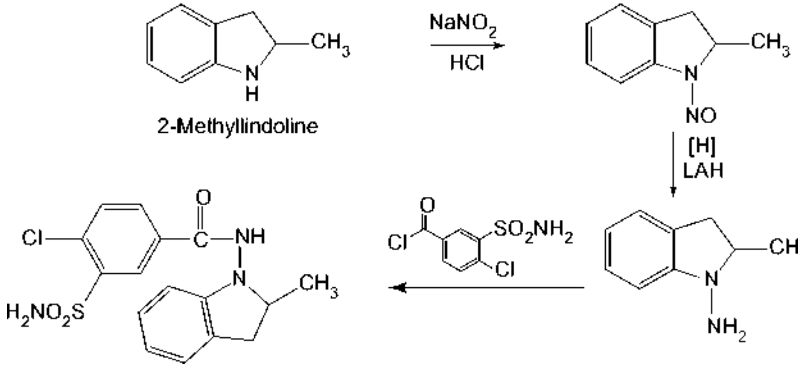
Doza: Doza orală uzuală pentru adulți pentru edemul insuficienței cardiace este de 5 până la 10 mg o dată pe zi; edem de boală renală, 5 până la 20 mg o dată pe zi; hipertensiune arterială esențială ușoară, 2,5 până la 5 mg o dată pe zi.

iv. Indapamidă



3-(Aminosulfonil)-4-clor- *N*- (2,3-dihidro-2-metil-1 *H* -indol-1-il)-benzamidă

Sinteză



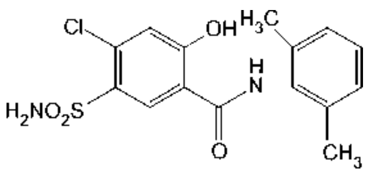
Indapamide

Proprietăți și utilizări: Indapamida este o pulbere albă, practic insolubilă în apă și solubilă în etanol. Este un diuretic oral și antihipertensiv legat de indoline. Folosit în edem asociat cu insuficiență cardiacă congestivă și hipertensiune arterială.

Test: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă.

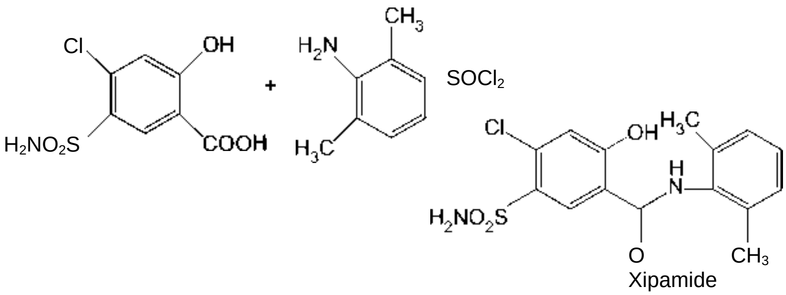
Forme de dozare: Indapamidă comprimate BP

v. Xipamidă



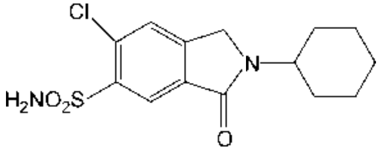
4-clor-5-sulfamoil-2'6'-saliciloxilidură

Sinteză



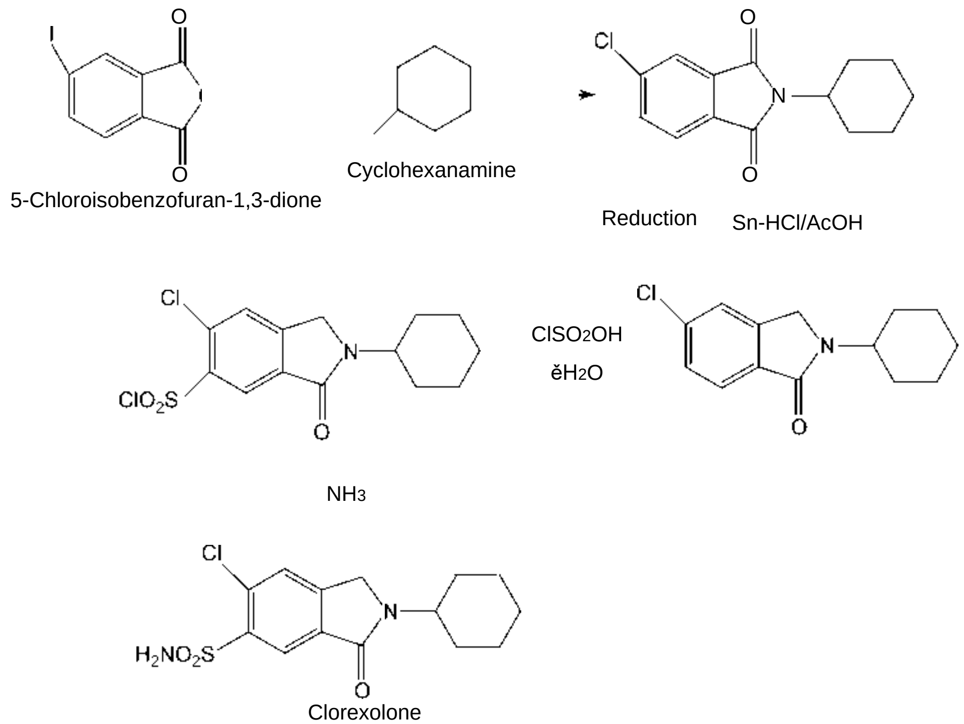
Proprietăți și utilizări: Folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale și edemului.

iii. Clorexolona



Utilizări : Este eficient în tratamentul insuficienței cardiace congestive și al cirozei hepatice.

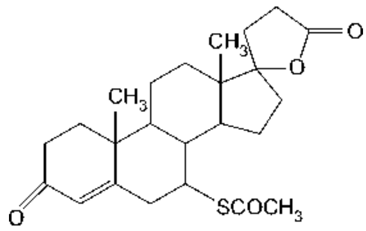
Sinteză



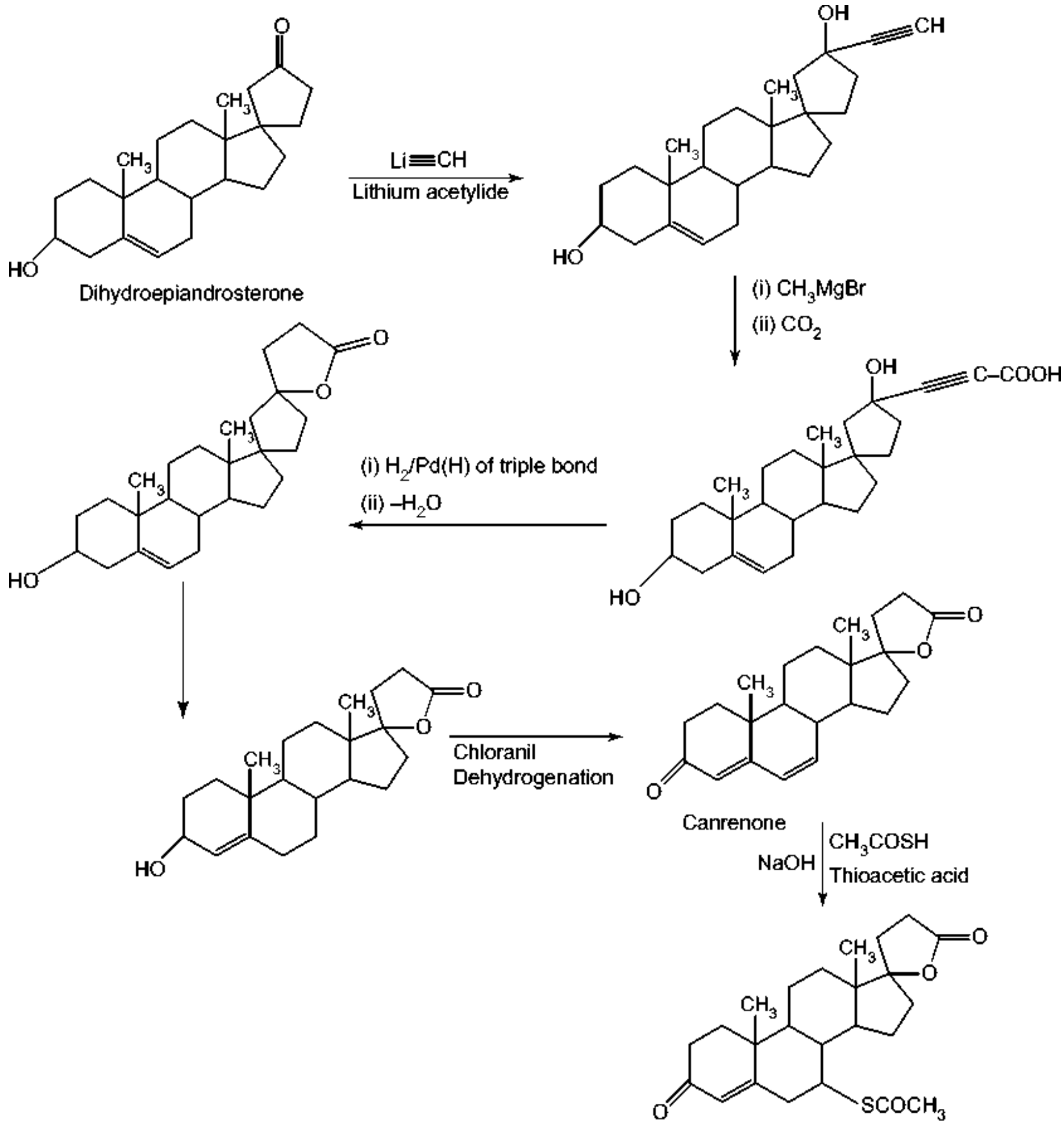
II. e. Antagonişti de aldosteron

Mod de acțiune: Inhibitorii de aldosteron inhibă acțiunea aldosteronului asupra receptorilor mineralocorticoizi, unde aldosteronul generează proteine induse de aldosteron împreună cu $Na^{+}K^{+}$ ATPază și canalele de Na^{+} sensibile la amiloride, ceea ce duce la reabsorbția Na^{+}. Inhibitorii de aldosteron limitează reabsorbția prin legarea de receptorii mineralocorticoizi. Spironolactona este singurul antagonist al aldosteronului disponibil; un metabolit al spironolactonei, canrenona este de asemenea activă.

I. Spironolactonă (Aldactone)


O
CH3
O
CH3
O
SCOCH3

Sinteză



Spironolactona

Proprietăți și utilizări: Spironolactona este o pulbere albă sau alb-gălbuie, practic insolubilă în apă și solubilă în alcool. Este un steroid sintetic care acționează ca un antagonist competitiv al mineralocorticosteroidului endog, puternic, aldosteronul. Are un început de acțiune mai lent decât triamterenul sau amilorida, dar efectul său natriuretic este puțin mai mare în timpul terapiei de lungă durată. Este indicat in tratamentul hipertensiunii arteriale esentiale, edem asociat cu insuficienta cardiaca congestiva, ciroza hepatica cu ascita,

sindrom nefritic și hipokaliemie și în diagnosticul aldosteronismului primar. Este util în tratamentul cirozei hepatice, al tumorilor secretoare de aldosteron și al hipertensiunii arteriale cu renină ridicată.

Test: Se dizolvă proba în metanol și se măsoară absorbanța soluției după o diluare adecvată la maxim 238 nm folosind spectrofotometru cu ultraviolete.

Hipokaliemie indusă de diuretice : Adult: 25-100 mg pe zi. Copil: Nou-născuți: 1–2 mg/kg zilnic; 1 lună-12 ani; 1–3 mg/kg zilnic: 12–18 ani: 50–100 mg zilnic. Se administrează în 1-2 prize. Vârstnici: poate fi necesară ajustarea dozei.

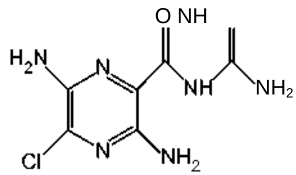
Hirsutism la femei : Adult: 50-200 mg pe zi. Vârstnici: poate fi necesară ajustarea dozei.

Forme de dozare: Spironolactonă tablete IP, BP

II. f. Diuretice care economisesc potasiu (derivați de pteridină și compuși înruditi)

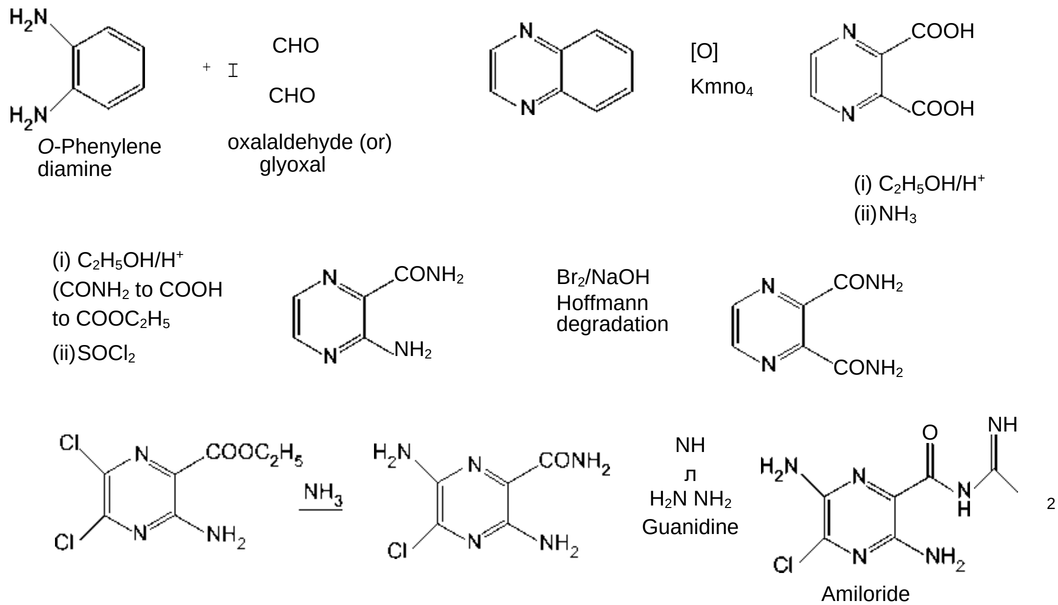
Mod de acțiune: Aceste medicamente acționează asupra canalului Na^+ din partea luminală și blochează acțiunile. Astfel, reduce diferența de potențial transepitelial negativ lumen, care guvernează secreția de K^+ și H^+.

I. Amiloride



N -amidino-3,5-diamino-6-clorpirazin carboxamidă

Sinteză

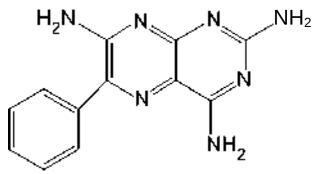


Proprietăți și utilizări: Clorhidratul de amilorid este o pulbere de culoare galben-pal până la galben-verzui, ușor solubilă în apă și în etanol anhidru. Este un medicament conservator de potasiu cu activitate diuretică natriuretică și antihipertensivă. Este o aminopirazină, considerată un analog cu lanț deschis al triamterenului. Blochează reabsorbția ionului de sodiu și secreția ionului de potasiu. Amilorida este mai puternică decât triamterenul.

Test: Se dizolvă proba într-un amestec de acid clorhidric 0,01 M și etanol și se titează cu hidroxid de sodiu 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

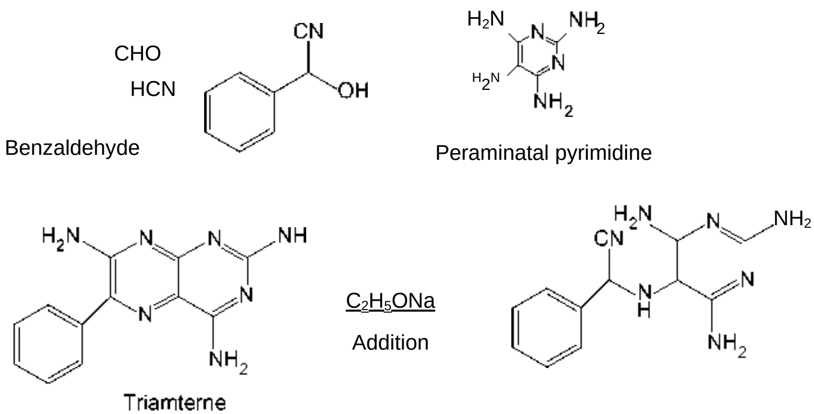
Forme de dozare: Amiloride comprimate IP, BP, Co-amilozidă comprimate BP, Co-amilozidă soluție orală BP, Co-amilozidă comprimate BP

II. Triamteren (Ditide)



2,4,7-triamino-6-fenilpteridină

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Triamterenul este o pulbere cristalină galbenă, foarte puțin solubilă în apă și alcool. Este o pteridină cu asemănare structurală cu acidul folic. Înlocuirea grupării fenil cu un nucleu heterociclic bazic mic, cum ar fi tiazolul și piridina, produce compuși foarte activi. Izomerii fenil 2 și 7 ai triamterenului au fost blocanți K^{+} foarte puternici. Triamterenul poate fi utilizat singur în tratamentul edemului ușor asociat cu insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză hepatică cu ascită. Este utilizat în tratarea edemelor asociate cu sindromul nefritic, ciroza hepatică și insuficiența cardiacă congestivă.

Test: Se dizolvă proba în acid formic anhidru, se adaugă acid acetic anhidru și se titrează cu acid percloric 0,1 M. Determinați potențiometric punctul final.

Doză: 100 mg pe zi alternativă până la 300 mg pe zi; de obicei 100 mg o dată pe zi.

Forme de dozare: Triamterene capsule IP, BP, Co-triamterzide comprimate BP

III. g. Tavan înalt sau diuretice de ansă

Mod de acțiune: O glicoproteină cu 12 domenii care se întinde pe membrană și-a găsit funcția ca Na^+-K^+ - 2Cl^- *co-transportatori* . Multe epitelii din ansa henle care îndeplinesc funcții de secretie/absorbție, diureticele de ansă se atașează la locul de legare a clorurii al acestor proteine pentru a inhiba funcțiile de transport.

i. Bumetanida (Bumex)

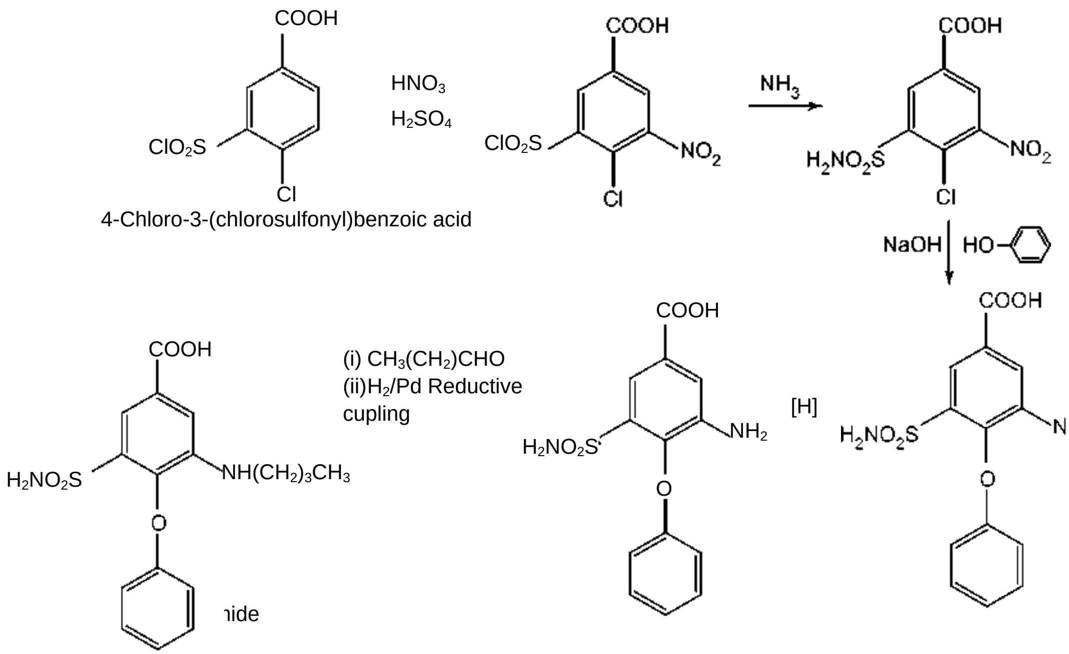
COOH

H2NO2SNH (CH2) 3CH3

O

Acid 3-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamoilbenzoic

Sinteză



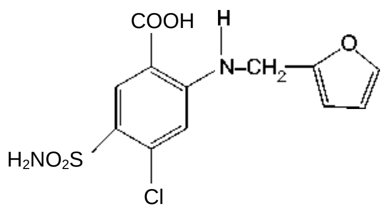
Proprietăți și utilizări: Bumetanida este o pulbere cristalină albă, practic insolubilă în apă, solubilă în acetonă, alcool și soluții diluate de hidroxizi alcalini, ușor solubilă în clorură de metilen. Este un derivat de metanilamidă a acidului 3-aminobenzoic, care este un diuretic de ansă puternic, cu eficacitate și efecte biochimice similare cu cele ale furosemidului. Utilizat în insuficiența cardiacă congestivă cronică, insuficiența renală cronică, boala hepatică cronică și în sindromul nefritic. Este utilizat în tratamentul insuficienței renale și pentru controlul și gestionarea intoxicațiilor acute cu medicamente.

Test: Se dizolvă proba în alcool și se titează împotriva hidroxid de sodiu 0,1 M folosind ca indicator o soluție de roșu fenol până se obține o culoare violet-roșu. Efectuați o titrare martor.

Doză: pe cale orală 0,5 până la 2,0 mg o dată pe zi. Parenteral: 0,5 până la 1,0 mg intravenos. O doză echivalentă de bumetanid este doar o patruzecime din cea a furosemidului, iar biodisponibilitatea sa este de aproximativ două ori.

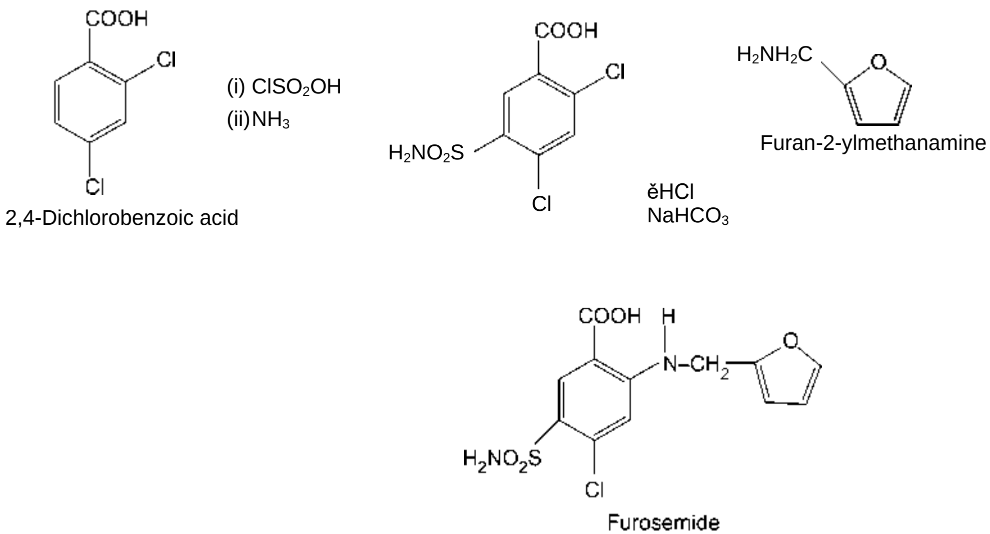
Forme de dozare: Bumetanid injectabil BP, Bumetanida B.P., Bumetanide tablets B.P., solutie orala
Bumetanida si comprimate lente de potasiu BP

ii. Furosemid



4-clor- *N* -furfuril-5-sulfamoilantranilic

Sinteză



Proprietăți și utilizări: Furosemida este o pulbere cristalină albă, practic

insolubilă în apă și în clorură de metilen, solubilă în acetonă și în soluții diluate de hidroxizi alcalini, puțin solubilă în etanol.

Un diuretic înrudit chimic cu diureticele sulfonamide. Este puțin mai puternic decât agenții organo-mercuriali, este eficient pe cale orală, iar acțiunea sa diuretică este independentă de modificările echilibrului acido-bazic al organismului. Este utilizat pentru tratamentul edemelor asociate cu boli renale, sindrom nefritic, ciroză hepatică și insuficiență cardiacă congestivă.

Test: Se dizolvă proba în dimetilformamidă și se titează împotriva hidroxid de sodiu 0,1 M folosind soluție de albastru de motimol bro ca indicator.

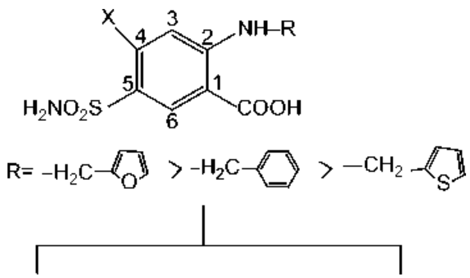
Forme de dozare: comprimate de furosemid IP, BP, comprimate de co-amilofruză BP, furosemid injectabil BP

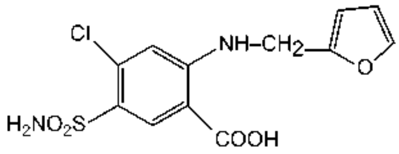
SAR de diuretice de ansă

Sunt fie derivați de acid 5-sulfamoil-2-amino benzoic, fie derivați de acid 5-sulfamoil-3-amino benzoic.

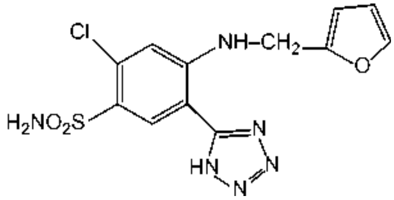
1. Gruparea carbonil de la C-1 asigură activitate diuretică optimă.
2. Substituția grupării de activare (X) în poziția 4 cu gruparea CI, alcoxi, anilină, benzii sau benzoil în poziția a 4-a crește activitatea diuretică.
3. Prezența grupării sulfamoil în poziția a 5-a este esențială pentru activitate.
4. Cele două serii de acid 5-sulfamoil benzoic diferă prin natura grupului funcțional care a înlocuit pozițiile a 2-a și a 3-a.
5. Prezența grupării furfuril, fenil și tienil metil la a doua grupă amino a acidului 5-sulfomoil-2-amino benzoic dă activitate diuretică maximă.
6. Gama largă de grupări alchil poate fi substituită la a treia grupare amino a acidului 5-sulfamoil-3-amino benzoic fără a modifica activitatea diuretică optimă.
7. O moleculă cu o grupă slab acidă pentru a direcționa medicamentul către rinichi și un fragment alchilant pentru a reacționa cu grupările sulfidril și grupările lipofile părea să ofere cea mai bună combinație de diuretic din clasă.

I. Derivați ai acidului 5-sulfamoil-2-amino benzoic





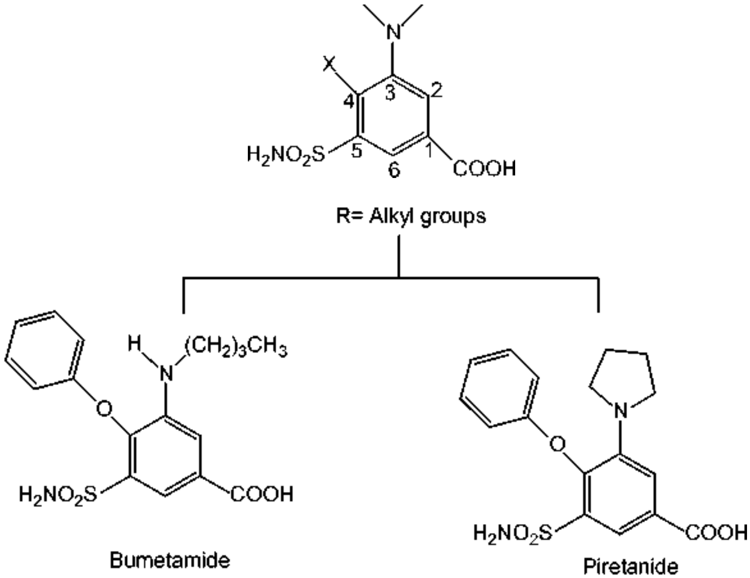
Furosemide



Azosemide

II. Derivați ai acidului 5-sulfamoil-3-amino benzoic

R

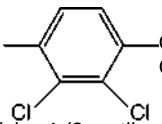


III. h. Derivați ai acidului fenoxiacetic

I. Acid etacrinic

H2C

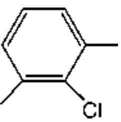
H3CH2CCO
C



OCH 2
COOH

Acid 2,3-diclor-4-(2-metilen butiril)fenoxiacetic

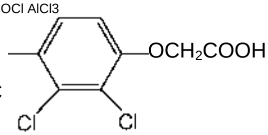
Sinteză



2-(2,3-Dichlorophenoxy)acetic acid

OCH2COOH + CH3CH2CH2COCl AlCl3

butiril
CCOC



Clorura de
ěHCl H 3 CH 2

Reacția Friedel-
crafts H2C
Acid etacrinic

Proprietăți și utilizări: Există sub formă de pulbere cristalină albă care este inodoră, solubilă în alcool, eter sau cloroform și în apă, un derivat al acidului ariloxiacetic care este un diuretic puternic, cu acțiune scurtă. Este utilizat în tratamentul edemului cauzat de insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică și bolile renale, inclusiv sindromul nefrotic.

II. i. Diuretice xantinice

Sinteza și profilul de droguri al cofeinei, teofilinei și teobrominei sunt discutate în sec. III, capitolul Stimulanti SNC.

Proprietăți

- Xantinele (cofeina, teofilina si teobromina) au o activitate diuretica slaba.
- Au fost cunoscuți pentru acțiunea lor diuretică, dar în prezent este rar folosit.
- O minofilina (teofilina etilendiamina) este cel mai folosit membru.
- Teofilina își exercită acțiunea diuretică prin inhibarea reabsorbției Na^+ în tubul contort proximal.
- Aceste medicamente cresc fluxul plasmatic renal, promovând o rată mai mare de filtrare glomerulară.
- Efectele adverse sunt stimularea sistemului nervos central (SNC) și vărsăturile.

III. j. Diuretice osmotice

Diureticele osmotice sunt neelectroliți, care sunt filtrate liber la nivelul glomerulului și nu sunt reabsorbite semnificativ din tubuli, iar prezența acestor agenți în urină determină o creștere a electroliților și a debitului volumic. Manitolul, ureea, glicerolul și izosorbidul sunt cele patru diuretice osmotice, care sunt filtrate liber prin glomerul și sunt reabsorbite nesemnificativ din tubuli; ele induc în principal diureza prin inhibarea reabsorbției de sodiu și apă în PT și ansa henle.

i. Manitol

CH20H

HO C H

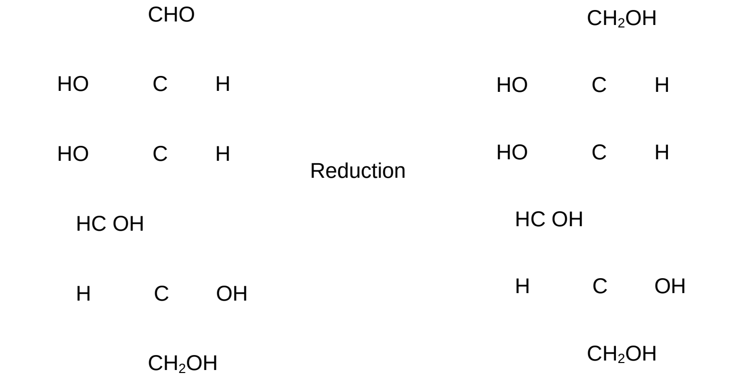
HO C H

HC OH

H C OH

CH20H

Synthesis



2,3,4,5,6-pentahidroxihexanal Hexane-1,2,3,4,5,6-hexaol

Proprietăți și utilizări: Manitolul este o pulbere cristalină albă sau granule, solubilă în apă, foarte puțin solubilă în etanol. Este utilizat pe scară largă pentru insuficiență renală acută, operații cardiovasculare și leziuni traumatice severe cu agenți anticancer nefrotoxici.

Analiza: Se testează prin adoptarea tehnicii de cromatografie lichidă

Forme de dozare: Manitol injectabil IP, Manitol infuzie intravenoasă BP

ii. Uree

NH2CONH2

Proprietăți și utilizări: Este o cristale albe incolore, prisamatice sau o pulbere cristalină albă, inodoră, cu gust salin, solubilă în apă, alcool, metanol sau glicerol, dar insolubilă în cloroform sau eter. Se administrează intravenos într-o soluție care conține (30% uree +5% până la 10% dextroză).

iii. Glicerină

CH20H

CHOH

CH20H

Proprietăți și utilizări: Se utilizează înainte de procedurile oftalmologice. Glicerina este un diuretic activ pe cale orală și se obține din producția de săpunuri și acizi grași prin hidroliză sau prin hidratarea propilenei.

iv. Isosorbide

CH_2OH

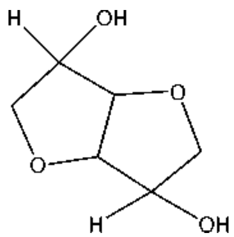
H C OH

HO C H

HC OH

H C OH

CH_2OH



Sorbitol Izosorbid

Proprietăți și utilizări: Isosorbidul se administrează pe cale orală pentru a determina o reducere a presiunii intraoculare. Izosorbidul este preparat prin deshidratarea acidă a sorbitolului.

11. k. Săruri acidifiante

Unii cationi anorganici produc diureză acidiotică slabă, cum ar fi clorura de amoniu, nitratul de amoniu și clorura de calciu. Mecanismul acidificării este reprezentat de următoarea ecuație.

$NH_4Cl \xrightarrow{H_2O} NH_4^+ + Cl^-$

$NH_4^+ \xrightarrow{H_2O} NH_3 + H_3O^+$

$H_3O^+ + HCO_3^- \xrightarrow{NH_2CO_2} H_2CO_3 + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2O$

Clorura de amoniu este metabolizată la uree în ficat cu formarea de H^+. Excesul de acid (H^+) este tamponat de HCO_3^- pentru a forma dioxid de carbon. Acest lucru duce la o acidificare a urinei. Un exces de Cl^- apare și în lumenul tubular și ia Na^+ împreună cu acesta pentru a menține neutralitatea electrică.

ÎNTREBĂRI PROBABILE

1. Descrieți benzotiadiazinele (tiazide) ca o clasă importantă de diuretice. Scrieți structura, denumirea chimică și utilizările oricăror patru compuși oficiali.

2. Definiți și clasificați diureticele și scrieți în detaliu despre diureticele care economisesc potasiu.
3. Ce sunt diureticele? Clasificați diureticele citând structura, denumirea chimică și utilizările a cel puțin doi compuși din fiecare categorie.

4. Scrieţi în detaliu despre inhibitorii anhidrazei Carboninc şi antagoniştii aldosteronului.
5. De ce diureticele nonmercuricale au un avantaj faţă de diureticele mercuriale?
6. Acetazolamida, Metazolamida, Diclofenamida şi Disulfamida sunt inhibitori puternici ai anhidrazei carbonice folosiţi ca diuretice. Discutaţi diferenţa structurală dintre aceste medicamente şi daţi sinteza oricăror doi compuşi.
7. Cum vei sintetiza clortalidona, un diuretic sulfonamidic.
8. Diureticele cu tavan înalt exercită o diureză intensă de durată relativ scurtă (4-6 ore) cu debut rapid (30 min). Justificaţi afirmaţia cu ajutorul a cel puţin doi membri importanţi ai acestei clase de medicamente.
9. Scrieţi SAR al inhibitorilor de anhidrază Carboninc.
10. Scrieţi o scurtă notă cu privire la următoarele:
    (a) Aminopteredine (b) Sapironolactonă (c) Derivaţi ai acidului fenoxiacetic.
11. Cum veţi sintetiza: (a) Furosemidă, (b) Disulfamidă şi (c) Cloromeridină
12. Cu ajutorul unor exemple specifice descrieţi în detaliu următoarele:
    (a) Diuretice osmotice şi (b) Diuretice de ansă.
13. Descrieţi modul de acţiune al următoarei clase de diuretice şi menţionaţi câteva exemple cu structura lor.
    (a) tiazide, (b) inhibitori de anhidraz carbonică şi (c) diuretice mercuriale

LECTURI SUGERATE

1. Abraham DJ (ed.). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (edn a 6-a). New Jersey: John Wiley, 2007.
2. Berliner RW şi Orlaff J. „Inhibitori de anhidrază carbonică”. *Farmacie Rev* 1956.
3. *Farmacopeea Britanică* . Londra: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2008.
4. Bruntan LL, Lazo JS şi Parker KL. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. a 11-a). New York: McGraw Hill, 2006.
5. Gennaro AR (ed.). *Remington: Ştiinţa şi practica farmaciei* (edn a 21-a). New York: Lippincot Williams şi Wilkins, 2006.
6. Griffiths MC (ed.). *USAN şi Dicţionarul USP al numelor de medicamente* . Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 1985.
7. *Farmacopeea indiană* . New Delhi: Ministerul Sănătăţii şi Bunăstării Familiei, 1996.
8. Lednicer D şi Mitscher LA. *Chimia organică a sintezei medicamentelor* . New York: John Wiley, 1995.
9. Lemke TL şi William DA . *Principiul chimiei medicinale al lui Foye* (edn. a 6-a) . New York: Lippincott Williams şi Wilkins, 2008.
10. Merrill J. „Utilizarea şi abuzul de diuretice”. *Med Clin North Am* 44: 1155, 1960.
11. Nogrady T. *Chimie medicinală: O abordare biochimică* (edn a 2-a). Londra: Oxford University Press, 1988.
12. PapsechV şi Schroeder EF. „Diuretice nemercuriale”. În *Medicinal Chemistry* , FF Blixkw (ed.), voi. III, p. 175. New York: John Wiley, 1956.

13. Sprangne JM. Diuretice. În *Molecular Modification in Drug Design* , RF Gould (ed.), Advances in Chemistry Series 45. Washington DC: American Chemical Society, 1964.
14. Spragne JM. Diuretice. În *Topics of Medicinal Chemistry* , JL Rabinowitz și RM Myerson (eds), Vol 2. New York: Interscience Publishers, 1968.
15. Reynolds EF (ed.). *Martindale the Extra Pharmacopeia* (edn. 31). Londra: The Pharmaceutical Press, 1997.

„Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat”

Index

O

B

C

D

E

F

G

H

eu

K

L

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Z

1. Barbiturice

Barbituricele sunt derivaţi ai acidului barbituric. Activitatea lor hipnotică

este conferită de înlocuirea atomului de H atașat la poziția C-5 cu radicali arii sau alchil. Ele sunt în general sintetizate prin adoptarea următoarei căi de sinteză.

Mod de acțiune : Barbituricele acționează în primul rând asupra GABA: complexul de canal al receptorului benzodiazepin Cl și potențează acțiunea inhibitorie a GABA ergic prin creșterea duratei de viață a deschiderii canalului Cl indusă de GABA. Barbituricele nu se leagă prompt de receptorul de benzodiazepină, dar se leagă de un alt situs al aceluiași complex macromolecular pentru a exercita acțiunile facilitatoare ale GABA ergic. Situl barbituricului pare a fi situat pe subunitatea α și ß. La concentrații mari, barbituricele cresc direct conductanța Cl și inhibă eliberarea dependentă de Ca^{2+} a neurotransmițătorilor și, de asemenea, deprimă depolarizarea neuronală indusă de glutamat.

Sinteză

Calea I: Din uree și acid malonic

1. Oxidarea unui substituent la C-5 formează alcooli sau fenoli, iar aceștia suferă o oxidare suplimentară pentru a forma cetone sau acizi carboxilici. Barbituricele care conțin o propenă în poziția a cincea inactivează CYP450 prin alchilarea inelului porfirinic al CYP450.
2. Conjugarea azotului heterociclic cu acidul glucuronic se datorează metabolismului oxidativ în biotransformarea barbituricelor 5,5-disubstituite (fenobarbital și amobarbital).
3. Ea suferă N-dezalchilare oxidativă la azot.
4. Desulfatarea oxidativă a 2-tio-barbituricelor produce mai multe barbiturice hidrofile, care sunt excretate prin urină.

2. Solubilitatea lipidelor în apă